

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE NANTES

UNIVERSITÉ DE NANTES

ANNÉE 1963-1964

N°

(294)
277

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

MENTION TRÈS HONORABLE

avec félicitations du jury

Monsieur Daniel ASTIER

Né le 24 Juin 1932 à CAEN (Calvados)

Présentée et soutenue publiquement le 31 Janvier 1964

**ESSAIS, EN THERAPEUTIQUE PSYCHIATRIQUE,
D'UN PRÉCURSEUR DE L'ACETYLCHOLINE
LE PARA-ACETYLAMINO-BENZOATE
DE DIMETHYLAMINO-ETHANOL, CY 37
(n. d. DIFORENE)**

Président : Monsieur le Professeur TUSQUES

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE NANTES

UNIVERSITÉ DE NANTES

ANNÉE 1963-1964

N°

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

Monsieur Daniel ASTIER

Né le 24 Juin 1932 à CAEN (Calvados)

Présentée et soutenue publiquement le 31 Janvier 1964

ESSAIS, EN THERAPEUTIQUE PSYCHIATRIQUE, D'UN PRÉCURSEUR DE L'ACETYLCHOLINE LE PARA-ACETYLAMINO-BENZOATE DE DIMETHYLAMINO-ETHANOL, CY 37 (n. d. DIFORENE)

Président : Monsieur le Professeur TUSQUES



FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE NANTES

Doyen Honoraire de la Faculté M. AUVIGNE

Professeurs Honoraires de l'Ecole de Plein Exercice de l'Ecole
Nationale et de la Faculté :

MM. LASSAUSSE, GUERITHAULT, GUEGUEN, PICARD.

Doyen : M. Y. BOCQUIEN

Assesseur : M. R. MONNET

PROFESSEURS TITULAIRES

MM.

Y BOCQUIEN

Clinique Médicale B

R. BUREAU

Clinique Chirurgicale Infantile et
Orthopédique

Y. BUREAU

Clinique Dermatologique

M. DALLONGEVILLE

Physique Médicale

J. DELAIRE

Clinique Stomatologique

A. FOUCAUD

Botanique

H. GIROIRE

Clinique Neurologique

J. GRISLAIN

Clinique Médicale Infantile

J. GUILLON

Pathologie Médicale

J. HOREAU

Clinique Médicale A

J.P. KERNEIS

Anatomie Pathologique

J. LEGRAND

Clinique Ophtalmologique

Ch. LE POLLES

Pharmacie Galénique

M. LEROUX

Clinique Obstétricale

E.P. LOSSOUARN

Chimie Pharmaceutique

Ch. MIRALLIE

Clinique Traumatologique

R. MONNET

Matière Médicale et Pharmacologie

M. MOUSSEAU

Clinique Chirurgicale

M. NEDELEC

Clinique Urologique

P. PERRIN

Médecine Sociale et Médecine du
Travail

J. PLOQUIN

Pharmacie Chimique

Y. STEPHAN

Pharmacodynamie et Chimie Biologi-
que Pharmaceutique

J. TUSQUES

Histologie

P. VERAN

Thérapeutique

F. VIOLETTE

Physiologie

CHARGE DE COURS SANS LIMITE DE TEMPS

M. E. PICHAT

Anatomie

MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

MM.

J. BARBIN	Anatomie
F. BARON	O.R.L.
S. BERNARD	Biochimie Médicale
H. BOITEAU (f. f.)	Toxicologie
S. COTTIN	Thérapeutique
A. GAILLARD	Stomatologie
F. GILLOT	Pédiatrie
D. GUIHARD	Physique
R. GUIHARD	Physique
P. MINICONI	Médecine Générale
Ch. ROUSSEAU (f. f.)	Sciences Naturelles
R. SENELAR	Histologie
C. VERMEIL	Parasitologie

AGREGES EN EXERCICE

MM.

J. AUVIGNE	Urologie
H. BARRIERE	Dermatologie
A. CHARBONNEL (f. f.)	Neurologie
L. DUMORTIER	Médecine Légale et Médecine du Travail
J. GOUIN	Orthopédie
J. GUENEL	Médecine Générale
D. HERVOUET (f. f.)	Médecine Générale
F. HERVOUET	Ophtalmologie
P. HOULNE	Obstétrique
P. MALVY	Chirurgie Générale
M. OURY	Chirurgie Générale
A. Sylvestre de Ferron	Médecine Générale
J. SOURDILLE	Chirurgie Générale

CHARGES DE COURS

MM.

L. CORMAN	Psychiatrie
P. JARDIN	Législation et Déontologie Pharmaceutique
F. MONNIER	Hydrologie Pharmaceutique
J. TARDIVEAU	Radiologie

Secrétaire de la Faculté M. E. BOULESTEIX

Bibliothécaire Mme GALKOWSKI

Par délibération en date du 7 Mars 1962, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation, ni improbation.

A MA MERE
A MON PERE

en témoignage de
ma reconnaissance

A MA FEMME

A MA SŒUR

A MES BEAUX-PARENTS

A TOUTE MA FAMILLE

A MES AMIS

A Monsieur le Professeur TUSQUES

Professeur d'Histologie et d'Embryologie
à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Nantes
Chevalier de la Légion d'Honneur

Il nous a fait l'honneur d'accepter la
présidence de cette thèse.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expres-
sion de notre admiration profonde et de
notre respectueuse gratitude.

A notre Jury de thèse

Monsieur le Professeur MONNET

Assesseur du Doyen

Professeur titulaire de la chaire
de Matière Médicale et de Pharmacologie

Monsieur le Professeur MINICONI

Agrégé de Médecine

Médecin des Hôpitaux

Monsieur le Professeur DUMORTIER

Agrégé de Médecine Légale et de Médecine du Travail
A la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Nantes

Nous avons pu apprécier la grande
richesse de leur enseignement.

Qu'ils veuillent bien trouver ici le
témoignage de notre gratitude.

A Mademoiselle le Docteur MAILHEBIAU

Médecin Chef des Hôpitaux Psychiatriques

Elle nous a aidé et conseillé au cours
de ce travail.

Qu'elle trouve ici l'expression de notre
reconnaissance pour l'enseignement dont
elle nous a fait bénéficier.

A Messieurs les Médecins chefs
de l'Hôpital Psychiatrique de La Roche-sur-Yon

Monsieur le Docteur GANRY

Monsieur le Docteur LESAGE

Monsieur le Docteur PENNEC

ESSAIS, EN THERAPEUTIQUE PSYCHIATRIQUE,
D'UN PRECURSEUR DE L'ACETYLCHOLINE
LE PARA-ACETYLAMINO-BENZOATE
DE DIMETHYLAMINO-ETHANOL, CY-37

(n. d. DIFORENE)

INTRODUCTION

L'arsenal thérapeutique en psychiatrie, bien que très récent, s'enrichit constamment et offre au médecin un choix de plus en plus large, en vue d'atténuer et même d'effacer le drame intérieur du malade mental. Loin de minimiser l'utilité incontestable des neuroleptiques, thymoleptiques, inhibiteurs de la M. A. O., activateurs corticaux, on déplore bien souvent que ces médicaments soient aussi peu dépourvus d'effets secondaires et de toxicité. Si celle-ci est négligeable lorsqu'il s'agit de cures relativement courtes provoquant une amélioration rapide, voire même une guérison d'un accident d'adaptation au milieu extérieur qui ne nécessite pas de thérapeutique d'entretien ou tout au moins à doses très faibles, il n'en est pas de même des maladies mentales dont l'amélioration ou la compensation ne se maintient qu'au prix de thérapeutiques d'entretien élevées et indéfiniment administrées. C'est alors surtout qu'apparaît le double tranchant de la médication. Tassement, ralentissement, boulimie, surcharge adipeuse des malades sous neuroleptiques ; et, fait plus important encore, perturbations sanguines, leucopénie, neutropénie avec diminution de la résistance de l'organisme aux infections ; toxicité des inhibiteurs de la M. A. O. au niveau de la cellule hépatique.

Aussi souhaiterions-nous avoir à notre disposition des corps chimiques plus physiologiques, se rapprochant de ceux mis en action et utilisés par l'organisme dans son fonctionnement normal. La neurophysiologie encore mal connue ne permet pas de mettre en lumière un produit dont le schizophrène ou le maniaque est déficitaire et dont l'apport extérieur lui serait aussi salutaire que l'insuline l'est au diabétique. Lorsqu'exceptionnellement on a cru possible d'édifier une théorie de maladie mentale sur une base biochimique, l'application pratique en a été assez décevante.

Le paracétylamino-benzoate de diméthylamino-éthanol (n. d. Diforène), précurseur de l'acétycholine, se présente a

priori comme un produit physiologique, tendant à compenser un déficit possible, à faciliter les processus normaux. D'autre part, un produit se rapprochant d'un mécanisme intime de fonctionnement de l'organisme normal, bénéficie d'un préjugé favorable sur le plan de sa tolérance et de son innocuité, l'une et l'autre confirmées lors des premières expérimentations.

C'est ainsi que nous avons été tentés, dans le service femmes du Docteur MAILHEBIAU, et sous sa direction, de préciser les indications thérapeutiques de ce nouveau produit, dans les cas où nous éprouvions le plus fortement le désir de relayer des thérapeutiques inefficaces ou non dépourvues d'effets secondaires gênants ou de toxicité.

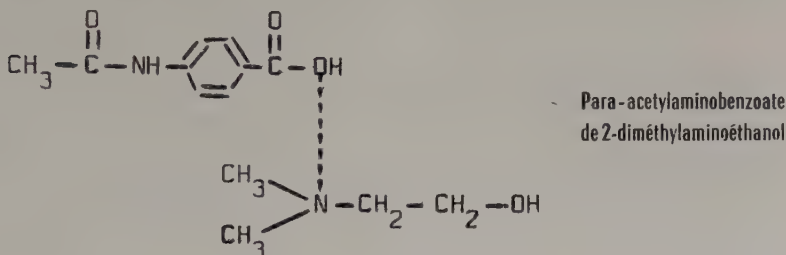
Ainsi le travail qui suit est l'étude du para-acétylamino-benzoate de diméthylamino-éthanol (n. d. Diforène), dans certains groupes nosographiques de malades mentales que nous avons choisis selon les activités du produit qui nous sont apparues au cours de notre expérimentation.

Pour simplifier nous utiliserons désormais le nom déposé de DIFORENE en lieu et place du nom chimique.

Constitution chimique Etude Pharmacologique et Neurophysiologique

CONSTITUTION CHIMIQUE

Le Diforène ou CY 37, produit de synthèse commercialisé en France par les Laboratoires CHOAY, est une poudre blanche, cristalline, dont le point de fusion se situe entre 159-163° centigrades, et dont la formule développée est la suivante:



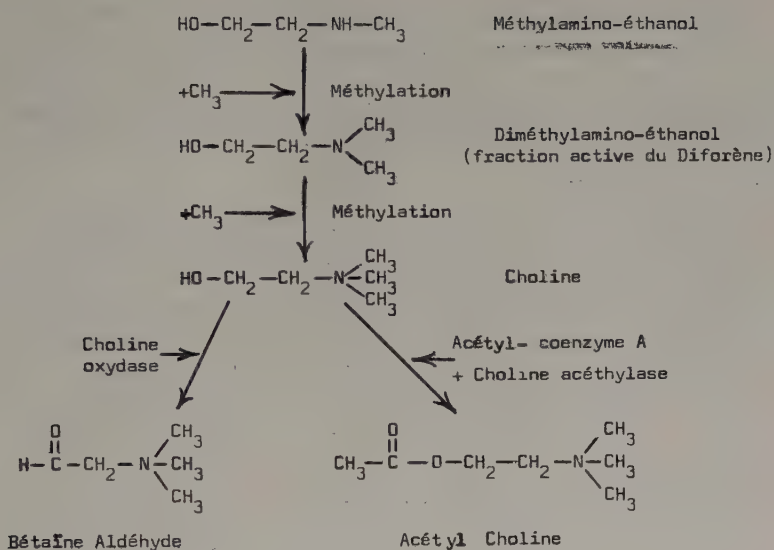
Le spectre d'absorption infra-rouge est compris entre 2 et 4 μ s ; le spectre d'absorption ultra-violet de 210 à 400 m/μ s d'une solution à 0,0110 mg/ml dans l'éthanol est caractéristique et montre un maximum d'absorption à 267 m/μ s et un minimum à 227 m/μ s.

ETUDE PHARMACOLOGIQUE ET NEUROPHYSIOLOGIQUE

Le diméthylaminoéthanol est situé dans le cycle métabolique de l'acétylcholine, entre le méthylaminoéthanol et la choline. Il subit, en effet, une méthylation qui le transforme en choline. La choline ainsi formée, peut soit être transformée sous l'action de la Choline-oxydase, en Bétaïne Aldéhyde, soit

donner l'Acétyl-Choline. Le radical acétyl provient de la décomposition de l'acide citrique par la citrogénase, il se combine à une enzyme pour former l'Acétyl-coenzyme A et, enfin, la Choline-acétylase achève ce processus anabolique qui aboutit à l'acétylcholine.

Le Diforène est ainsi un précurseur de l'acétyl-choline dont la présence dans le tissu nerveux dépend d'une bioformation locale. Encore faut-il que le précurseur puisse traverser la barrière hémoméningée imperméable à l'acétylcholine. Or, le Diforène a été précisément découvert au cours de travaux de GROTH et Collaborateurs, tendant à mettre au point, par l'emploi de composés marqués, une substance capable de traverser la barrière hémoméningée; ce passage est lié à l'absence de fonction ammonium quaternaire que possèdent la choline et l'acétylcholine. La transformation en acétylcholine au niveau du système nerveux central a été mise en évidence par PFEIFFER et Collaborateurs. L'acétylcholine a une existence éphémère par action d'un autre système enzymatique. Il existe en effet pour ce médiateur deux enzymes présidant au catabolisme, la choline-estérase vraie (Ch E I) et la pseudocholine-estérase ou Ch E II. L'acétylcholine et ses enzymes n'ont pas une distribution homogène dans le cerveau; la substance grise en contient beaucoup plus que la substance blanche, les ganglions de la base plus que le cortex; la concentration la plus forte se rencontrerait au niveau de la formation réticulée. La Choline-acétylase et la Choline-estérase n'ont pas une répartition identique: celle de l'enzyme de l'anabolisme, la choline-acétylase, est étroitement calquée sur celle de l'acétylcholine; la choline-estérase, par contre, est répartie à travers le cerveau.



On reconnaît depuis longtemps à l'acétylcholine un rôle de médiateur chimique dans la transmission interneurale et neuro-musculaire de l'influx nerveux. Plus récemment, considérant la présence de ce médiateur dans certaines zones cérébrales, on a pensé qu'il interviendrait dans le fonctionnement de ces zones et jouerait un rôle non négligeable dans le fonctionnement nerveux central, agissant sur la transmission synaptique et donc sur la coordination interneurale.

Les modifications de l'électro-encéphalogramme, entraînées par des injections d'acétyl-choline ou de ses dérivés, objectivent le rôle important de ce médiateur dans le fonctionnement cérébral.

NAKAO et COLL (1956) ont mis en évidence l'action désynchronisante de l'acétyl-choline utilisée à dose modérée. D'abord disparaissent les bouffées fusiformes d'ondes lentes du rythme de sommeil qui peuvent exister chez les animaux, et les hommes maintenus longtemps au repos forcé; disparaissent ensuite les éléments les plus lents de l'activité fondamentale, les rythmes appartenant à la bande thêta; ne subsistent enfin que des rythmes très rapides et peu amples, caractéristiques de l'activité dite désynchronisée.

La plupart des auteurs distinguent entièrement cette action physiologique de l'action convulsivante et des modifications cliniques dramatiques qu'entraîne l'injection massive d'acétyl-choline et qu'ils attribuent à une insuffisance d'apport sanguin aux centres nerveux consécutive à l'effet cardio-inhibiteur du produit.

M. BONVALLET, après les travaux de MORUZZI et MAGOUN, STARZL, TAYLOR, a mis en évidence le rôle activateur du système réticulaire qui tient sous sa dépendance le niveau de la vigilance corticale. Il n'est pas possible à l'état vigile, d'envisager isolément l'activité du cortex et celle des formations réticulées activatrices du tronc cérébral, système cortical et système réticulaire devant être considérés comme intégrés dans un système unique auto-réglé, constitué par un circuit fermé réticulo-cortico-réticulaire.

C'est vraisemblablement, par l'intermédiaire du système réticulé, dit activateur ascendant qu'il faut voir l'action de l'acétyl-choline, sur l'activité corticale telle qu'elle est mise en évidence par les enregistrements électro-encéphalographiques. RINALDI et HIMNICH, BRADLEY, LONGO, ont d'ailleurs montré par leurs expériences, que l'activité réticulée était bien provoquée par l'acétyl-choline, et qu'elle est empêchée ou supprimée par ses antagonistes, notamment l'atropine.

Ainsi qu'il en découle de son rôle de précurseur de l'acétyl-choline et de l'action neurophysiologique elle-même, en tant que médiateur et régulateur de la coordination interneurale, particulièrement au niveau de la substance réticulée et du système réticulaire activateur ascendant, le Diforène ne peut pas être apparenté ni rapproché des neuroleptiques ou des thymoleptiques, mais se trouve actuellement isolé dans une nouvelle classe bien particulière de médicaments du S.N.C.

Etude de la toxicité du Diforène

La toxicité aigüe et chronique a été étudiée chez l'animal (rat, souris, chat et chien) par GOURZIS et TOEKES, BROWN, CRONHEIM et GOURZIS ainsi que KIPLINGER, SNAIN et BRODY, ont plus particulièrement recherché l'action du produit sur l'appareil cardio-circulaire et sur le cœur isolé.

TOXICITE AIGUE

Les doses léthales 50 exprimées en mg de diméthylamino-éthanol par kg d'animal étudiées chez le rat et la souris, par les voies orale, sous-cutanée, et intra-péritonéale, sont les suivantes:

Animal	Voie d'administration	mg/kg
Rat	orale	2600
»	sous-cutanée	1100
»	intra-péritonéale	460
Souris	orale	3900
»	intra-péritonéale	1000

Ce tableau montre que le Diforène a une toxicité minime, même administré à doses importantes, et quelle que soit la voie utilisée, puisque la dose léthale 50 moyenne se situe aux environs de 2000 mg par kg.

La toxicité a également été recherchée chez le chat et le chien. Chez le chat la dose léthale minimale est de 700 mg par kg de poids, et le chien anesthésié tolère une dose totale de 50 mg par kg, administrée en une heure.

TOXICITE CHRONIQUE

L'expérimentation animale n'a pas mis en évidence de toxicité chronique. Des chiens ont supporté, les uns une dose quotidienne de 5 mg/kg/jour pendant 33 semaines, d'autres pendant 26 semaines une dose quotidienne de 25 mg/kg, sans la moindre anomalie apparente: le poids reste constant, les tests urinaires et sanguins et les fonctions hépatiques restent normaux. L'examen histopathologique des tissus prouve l'absence de modification lésionnelle.

Chez les rats, recevant 160 mg/kg/jour de Diforène pendant 4 mois, les aspects architecturaux et les caractères cytologiques des différents organes (estomac, intestin, foie, rein, vessie, encéphale, glandes génitales, surrénales, thyroïde, pancréas exocrine et endocrine, hypophyse, rate, moëlle osseuse) ne permettent pas de déceler une modification notable de leur activité fonctionnelle.

La toxicité du Diforène apparaît donc comme excessivement faible puisque les animaux tolèrent des doses cent fois supérieures à la dose d'entretien prescrite chez l'homme.

ETUDE CLINIQUE

Notre expérimentation repose sur un total de 63 observations. Nous n'avons pas eu l'occasion de constater l'action du médicament repris chez les mêmes malades à la réapparition des troubles lors de nouvelles hospitalisations après rechutes.

Nous nous sommes efforcé, chaque fois que l'état du malade l'a permis, d'essayer le médicament administré seul, à l'exclusion de toute autre thérapeutique psychiatrique. Par contre, après échec du Diforène nous avons multiplié au maximum les associations avec des neuroleptiques, ou thymo-leptiques, reprenant même au besoin des thérapeutiques qui avaient été inefficaces précédemment. Conformément aux indications du laboratoire, la seule contre-indication que nous ayons observée est la notion d'accidents comitiaux chez le malade. Dans le même ordre d'idée nous nous sommes abstenu d'expérimenter l'association de Diforène et de sismothérapie.

Le seul mode d'administration utilisé, a été la voie orale. Nous avons commencé, en général, par une dose de 50 à 100 mg, prodie, que nous augmentions, tous les trois jours, de 50 mg, jusqu'à des doses maximales variant le plus souvent entre 300 et 500 mg que nous n'avons jamais dépassées.

Certaines observations particulièrement intéressantes sont détaillées, d'autres ne correspondant qu'à des cas banaux fréquemment répétés, sont très sommaires.

Les observations sont basées sur des notes personnelles périodiques et sur celle du personnel infirmier connaissant les buts recherchés et les modifications pouvant survenir — Le pouls et la tension artérielle ont été surveillés, particulièrement en début de traitement et lors d'augmentation de la posologie — Bilan biologique avant le début du traitement et contrôles périodiques ou suivant l'évolution clinique. Contrôles en particulier des fonctions hépatiques et rénales, avec notam-

ment surveillance de l'urée et de la glycémie, des tests de floculations, des Protides, du Cholestérol avec le rapport d'estérification, bilans hématologiques avec Numération des Globules et formule leucocytaire. Enfin, transaminases sériques et contrôle électro-cardiographique lorsque des évolutions particulières ou des antécédants le demandaient.

LES OBSERVATIONS

OBSERVATION N° 1 — M^{lle} L... Marie-Josèphe, 32 ans.

Schizophrénie paranoïde sur fond de débilité mentale, évoluant depuis 6 à 8 ans — Hospitalisée à la suite d'un conflit familial, la malade se présente tout d'abord comme une débile mentale et l'on ne retrouve que quelques tendances schizoïdes peu convaincantes. Un traitement associant « Halopéridol et Nozinan » est institué en vue de tamponner ces manifestations caractérielles, puis malgré ce traitement on assiste à un changement du tableau, avec discordances, rires immotivés, idée de fugue, contact plus difficile, impression de début de poussée évolutive schizophrénique. On augmente alors le traitement en cours, mais on est très vite obligé de passer à la voie parentérale, devant l'importance des impulsions — On institue parallèlement à l'Halopéridol injectable, un traitement de Diforène de 150 mg que l'on porte progressivement jusqu'à 350 mg, ce qui nous permet de diminuer et même de supprimer l'Halopéridol injectable. Une nette amélioration s'est en effet produite et une dose de Diforène allant jusqu'à 450 mg n'a donné aucune amélioration supplémentaire, ayant été obligé au contraire de redescendre à des doses moyennes, une menace d'impulsivité se faisant jour.

L'amélioration obtenue par une posologie moyenne maintenue en plateau, quoique certaine, ne nous paraît pas suffisante pour permettre une sortie et l'on essaie une association Diforène-Trilifan. Cette association n'apporte aucune nouvelle amélioration. On peut simplement noter que le Trilifan a été particulièrement bien supporté au point de vue extra-pyramidal. Les manifestations caractérielles persistantes sont beaucoup mieux jugulées par l'association de Neuleptil au Diforène.

Surveillance clinique et biologique : Prescrit pendant plus de quatre mois, le Diforène n'a entraîné aucune perturbation des constantes biologiques. Seuls quelques troubles du sommeil ont pu être imputés au Diforène à doses élevées.

OBSERVATION N° 2 — M^{me} C... Alida, 53 ans.

Psychose hallucinatoire chronique évoluant depuis une dizaine d'années ; idées délirantes, persécution dans le sens de la possession diabolique. Réactions dépressives intenses.

Rechute récente ; atténuation notable de l'élément dépressif, mais persistance d'idées délirantes de persécution assez peu structurées. On diminue l'Halopéridol qui semble ne plus avoir d'action sur l'activité délirante persistante et l'on essaie le Diforène de 100 à 300 mg ; à cette posologie, les éléments délirants disparaissent complètement et au bout de quinze jours d'amélioration, on redescend le Diforène jusqu'à 150 mg sans réapparition des troubles.

Surveillance clinique et biologique : normalisation de la formule leucocytaire.

OBSERVATION N° 3 — M^{lle} T... Huguette, 30 ans.

Schizophrénie à forme actuellement héboïdophrénique évoluant depuis 1955, avec deux rémissions de courte durée en 56 et 58 — Hospitalisée pour la troisième fois depuis juin 1958. Augmentation progressive de la dépersonnalisation et de l'impulsivité en dépit d'une cure de Sakel, de sismothérapie et de neuroleptiques : Largactil, Nozinan, Serpasil, Majepetil, Halopéridol, Trilifan, qui n'ont amené aucune amélioration notable, n'atténuant que d'une façon minime son impulsivité. — La malade recevait jusqu'à 700 mg de Largactil et devait être malgré tout isolée, sinon maintenue. Impulsivité importante, incohérence absolue, coprophagie.

On stoppe les neuroleptiques employés jusqu'alors et les anti-parkinsonniens pour essai de Diforène à la dose de 4 comprimés à 25 mg par jour, posologie que l'on augmente progressivement jusqu'à 450 à 500 mg. A quelque posologie que ce soit, aussi bien à doses moyennes qu'à fortes doses maintenues en plateau sur une période relativement longue, nous n'avons jamais constaté la moindre amélioration, la malade restant aussi impulsive aussi incohérente, devant être pratiquement toujours maintenue, la bestialité de la vie végétative et la coprophagie restant identiques.

Devant cet échec de la nouvelle thérapeutique qui n'a agi ni plus ni moins que toutes les autres thérapeutiques

utilisées précédemment, nous avons diminué la posologie du Diforène et, arrivé à la dose de 300 mg par jour maintenue en plateau, nous essayons l'association de Diforène et de Largactil qui avait été précédemment sans effet aussi bien employé seul qu'en association avec d'autres neuroleptiques. Les différentes associations au Diforène, essayées successivement, Largactil, Trilifan, Neuleptil, n'ont apporté aucune amélioration.

Surveillance clinique et biologique: Le Diforène prescrit pendant plus de quatre mois, n'a entraîné aucune perturbation des constantes biologiques. Les tests de floculation perturbés avant le nouveau traitement sont progressivement revenus à des valeurs normales.

OBSERVATION N° 4 — M^{me} R... Marie-Louise, 54 ans.

Episodes dépressifs chez une débile mentale. Troisième accès depuis un an. Inactivité, refus d'aliments, idée d'incapacité, variation thymique importante avec périodes de sub-excitation. Allergie aux neuroleptiques.

Après un traitement par N-Oblivon 300, sans résultat, on institue un traitement de Diforène en commençant par 100 mg et en augmentant de 50 mg tous les deux jours jusqu'à une dose de 250 mg. Amélioration du comportement au bout de quelques jours — Cette amélioration se maintient après deux mois à cette dose — La malade sort de l'hôpital bien que ce soit pour aller vivre seule chez elle, aucune autre solution n'ayant pu être trouvée.

Surveillance clinique et biologique : Aucune incidence clinique ou biologique du traitement.

OBSERVATION N° 5 — M^{lle} J... Louise, 31 ans.

Schizophrénie de forme paranoïde évoluant depuis 1947, et lobotomisée en 1954 après échec de toute thérapeutique habituelle — Est actuellement dans une phase d'activité délirante aiguë qui semble avoir été déclenchée par un traitement de Trilifan institué alors que dominait un état catatonique — Autisme très important ; la malade quitte difficilement son monde intérieur pour répondre d'une façon très incohé-

rente aux questions. Elle abandonne très rapidement le dialogue pour écouter et répondre à voix basse à ses hallucinations ; particulièrement préoccupée par une personne que l'on pense devoir se trouver derrière la porte, et qui semble la persécuter (la malade qui tient une fleur dans la main nous dit l'avoir cueillie pour tuer cette personne). Elle refuse de répondre en montrant le mur : « le médecin chef écoute » — Ambivalence en ce qui concerne sa mort probable à la suite des persécutions dont elle est l'objet — Néologismes.

Le traitement est alors de 400 gouttes de Témentil, 25 mg de Nozinan et 4 comprimés d'Artane à 2 mg. Le Niamide essayé depuis peu de temps à la dose de 150 mg est stoppé car il semble réveiller une impulsivité dangereuse et un instinct de défense vis-à-vis de ses hallucinations. Essai de Diforène à 100 mg par jour pour commencer et en augmentant de 2 comprimés tous les 4 jours jusqu'à une dose de 350 mg maintenant en plateau, alors que l'on diminue progressivement le Témentil jusqu'à 100 gouttes.

En tout début de traitement la malade est plus agressive et s'alimente très peu, puis on constate une amélioration allant en se précisant jusqu'à la dose de 350 mg, l'agressivité s'atténue, le contact est plus facile, on la décroche plus facilement de son monde délirant et elle devient souriante, s'alimente mieux et plus proprement, le comportement est moins autistique. Devant ce premier résultat favorable on reprend une augmentation progressive du Diforène jusqu'à la dose de 500 mg par jour, ce qui a pour conséquence de déclencher à retardement des excitations, une agressivité croissante, des insomnies, une diminution de l'appétit, la malade ne s'alimentant plus, et son comportement nécessite de l'isoler. Il apparaît de plus une teinte dépressive, le comportement autistique devient douloureux. On revient très vite aux doses moyennes qui avaient amené une amélioration appréciable et la malade redevient lentement plus calme, presque souriante, mais toujours très autistique.

Un mois après le retour à des doses moyennes, on ne constate pas de nouvelle amélioration ; quelques périodes d'impulsions ; autisme toujours très important. L'association du Largactil 300 mg à la place du Témentil n'apporte aucun changement. L'association Neuleptil-Diforène n'entraîne aucu-

ne amélioration. On constate au contraire, un retour progressif à l'état antérieur. Comportement très autistique, contact difficile, agressivité.

Surveillance clinique et biologique : Aucune incidence particulière du Diforène sur les constantes biologiques, pendant près de cinq mois de prescription.

OBSERVATION N° 6 — M^{me} N... Christiane, 53 ans.

Syndrome mélancolique avec idées délirantes. Hospitalisée depuis Mai 1963. Aucune amélioration ; échec d'un traitement de Niamide jusqu'à 250 mg.

Essai de Diforène de 100 à 250 mg, avec reprise du Niamide.

Au bout de moins d'une semaine les activités délirantes disparaissent et il s'ensuit une amélioration rapide de la thymie. La malade retrouve une bonne activité. Après un mois et demi de traitement on baisse le Diforène et le Niamide jusqu'à 150 mg de chaque ; l'amélioration se poursuit et la malade sort dix jours plus tard.

Surveillance clinique et biologique : Rien à signaler.

OBSERVATION N° 7 — M^{lle} B... Renée, 27 ans.

Schizophrénie à forme paranoïde, hospitalisée depuis 1956, lobotomisée en février 1958. Ne sait plus quand elle est rentrée, car depuis 1954, « les calendriers ne sont plus faits de la même façon » — Incohérence ; néologisme — Autisme important. Hallucinations audio-visuelles : vision et bruits de foule. Vol de pensées, idées d'influence — Sensation de transformation corporelle : « utérus d'homme caché par le sien » — Dédoublément de personnalité : une autre personne totalement identique à elle-même vit à sa place alors qu'elle est dans le coma.

Arrêt du Largactil et de l'Halopéridol. Essai de Diforène à 100 mg et en augmentant progressivement jusqu'à 300 mg — Trois semaines après le début du nouveau traitement, on constate que les hallucinations audio-visuelles sont toujours importantes ; par contre il n'existe plus d'idées d'influence, de

prise de pensées, ni de transformation d'organe. Mais on assiste à une transposition de ses activités délirantes dans le règne d'Henri IV et de Louis XV ; retour en masse de ses souvenirs scolaires d'histoire de France (scolarité jusqu'à la première partie de bac). La malade qui est malgré tout très incohérente, semble être moins dominée par ses hallucinations ; se dit plus libre de les écouter ou de ne pas en tenir compte. On continue à augmenter la posologie du Diforène — Une dizaine de jours après, l'activité délirante nous semble moins importante, principalement constituée d'hallucinations audiovisuelles ; incohérence ; autisme important ; on ne retrouve toujours pas de transformation d'organe.

On a continué à augmenter le Diforène jusqu'à 450 mg. Ces fortes posologies n'entraînent aucune amélioration particulière. On note au contraire une recrudescence des hallucinations, du comportement autistique et apparition de mouvements stéréotypés incoordonnés, l'amenant presque à ne plus manger seule. Ce tableau d'agitation motrice n'est absolument pas comparable au parkinsonisme obtenu avec les neuroleptiques, mais est plutôt à rapprocher de mouvements atétosiques — Instabilité motrice, sub-agressivité — On diminue le Diforène pour revenir progressivement à une posologie moyenne avec laquelle on avait constaté une amélioration — Après trois semaines à des posologies moyennes, on ne constate aucune amélioration ; l'agitation motrice a disparu, mais la malade reste très incohérente, très autistique — L'association Diforène-Trilifan n'apporte aucun changement au tableau.

Surveillance clinique et biologique : Après plus de quatre mois de traitement de Diforène jusqu'à des doses de 500 mg, et en moyenne 250 mg, on ne constate aucune perturbation des constantes biologiques — La N.F. qui était inversée en fin de traitement par Largactil s'est normalisée depuis le Diforène. Quelques troubles de l'appétit en début de traitement.

OBSERVATION N° 8 — M^{lle} R... Mélina, 53 ans.

Schizophrénie à forme paranoïde, hospitalisée depuis 1956, réintégrée à trois reprises après sortie d'essai — Recrudescence des thèmes délirants assez mal structurés à type de persécution, interprétations, avec accentuation parallèle de la

teinte dépressive. Aucune amélioration avec Largactil et Tofranil — On arrête la thérapeutique en cours, centrée sur le Largactil et le Tofranil, et l'on essaie le Diénol, à la dose de 4 comprimés par jour, et 1 comprimé d'Imménocet le soir.

Les premiers jours suivant le changement de traitement, on constate une augmentation du syndrome dépressif, et une tendance hypocondriaque ; ensuite, une atténuation des constructions délirantes qui restent mal structurées. La malade commence à critiquer une partie de ses délires antérieurs. Il ressort surtout du changement de comportement constaté que la malade se détache beaucoup plus facilement de ses idées de persécution, absence de réaction affective au délire. On décide d'augmenter progressivement la posologie du Diénol jusqu'à 8 comprimés.

Trois semaines après le début du traitement, on constate une transformation complète : on ne retrouve plus le moindre délire interprétatif, aucune persécution ; la thymie est également transformée : la malade est souriante, « plaisante », chante dans le service, cherche à se perfectionner en cuisine. On entrevoit la possibilité de la reprise de l'occupation ergothérapique à l'extérieur du service (travaux ménagers, cuisine, commissions, chez un employé logé à l'hôpital). Après dix jours de l'occupation à l'extérieur du service, la malade exprime le désir de retourner vivre avec sa mère, et il est décidé, dans ce but une sortie d'essai de 15 jours.

Surveillance clinique et biologique : Le traitement qui n'a jamais dépassé la posologie de 8 comprimés par jour, n'a entraîné aucun trouble notoire : pas de perturbation tensionnelle, pas de modification sensible des constantes biologiques ; on note, tout au plus, quelques troubles légers du sommeil et de l'appétit.

OBSERVATION N° 9 — M^{me} H... Elise, 50 ans.

Etat dépressif névrotique. Huitième hospitalisation depuis 6 ans. Tableau comparable à chaque admission ; cénes-topathies, crises de larmes, anxiété, malaises de toutes sortes, étouffements, etc..., impossibilité de la moindre activité, sentiment d'incurabilité, d'insécurité, qui s'atténue dès qu'elle franchit la porte du service.

Les divers tranquillisants qui avaient permis les améliorations premières sont de moins en moins actifs, les hospitalisations allant se rapprochant, l'avant dernière sortie ayant duré un mois et la dernière trois semaines. On institue un traitement centré sur le Diforène à 100 mg par jour d'abord, augmentant progressivement jusqu'à 300 mg. La malade s'améliore rapidement de la même façon qu'avec les tranquillisants employés aux précédentes hospitalisations, seule la durée de la rémission nous renseignera sur l'efficacité plus ou moins comparable du Diforène.

Plus de trois mois après sa sortie, nous n'avons pas revu la malade.

Surveillance clinique et biologique : rien à signaler.

OBSERVATION N° 10 — M^{me} H... Gabrielle, 39 ans.

Schizophrénie paranoïde évoluant depuis 10 ans ; alternatives d'amélioration avec sorties d'essais, et de troubles du comportement avec périodes d'anxiété entraînant les réhospitalisations — Captation complète de la pensée par un « système » placé au-dessus de sa tête (elle le localise à une quinzaine de cm au-dessus), ne peut pas le décrire ; « c'est sûrement un esprit supérieur, peut-être le diable, peut-être Dieu ». Ce système lui indique tout ce qu'elle doit faire et même des actes invraisemblables : manger des cailloux, sauter d'une table à une autre très éloignée. Il lui est impossible d'avoir le moindre acte libre : tout lui est commandé, soit par ce « système », soit par l'entourage. Cette construction délirante date de 7 à 8 ans, est survenue brusquement, lui parle d'une voix masculine agréable — Ne souffre pas de sa situation, mais aimerait cependant être privée de cette « damnation » afin de pouvoir sortir, se remarier (elle n'est cependant pas veuve ni divorcée) et avoir des enfants.

On arrête le Largactil, on institue un traitement de Diforène à 100 mg pour débiter et 25 mg de Nozinan ; on conserve l'Halopéridol par crainte d'impulsion qui se sont révélées très facilement à chaque sortie d'essai.

Après une amélioration à dose moyenne (son système la dirigeait moins, la laissait beaucoup plus libre d'agir selon sa

volonté à elle) on constate à la suite des doses plus importantes, une sub-excitation, la malade est plus difficile dans le service bien qu'elle continue à s'occuper à des travaux de broderie dans un pavillon d'ergothérapie. On constate de plus une teinte dépressive qui n'existait pas auparavant ; la malade semble prendre davantage conscience de sa situation, et se voit une vie sans but, sans espoir de sortie, et exprime des souhaits de mort sans toutefois manifester d'idées d'autolyse — On redescend le Diforène à des posologies moyennes — On ne constate aucune amélioration au bout d'un mois et demi de Diforène à posologie moyenne. Aucune amélioration non plus avec association Diforène Trififan.

Surveillance clinique et biologique : Aucune modification de l'équilibre biologique. Pas de trouble du sommeil ni de l'appétit.

OBSERVATION N° 11 — M^{lle} G... Aline, 80 ans.

Mélancolie délirante ancienne. L'hospitalisation remonte à 1937. Reste très délirante et déprimée malgré les différentes thérapeutiques tentées.

On essaie le Diforène jusqu'à une dose de 200 mg. Aucune amélioration après deux mois à cette dose.

Surveillance clinique et biologique : rien à signaler.

OBSERVATION N° 12 — M^{lle} D... Suzanne, 49 ans.

Entrée dans le service pour état d'excitation sur fond de débilité mentale. Puis, après disparition des symptômes d'excitation, il s'installe un tableau d'apragmatisme complet, aucun contact. Evolution très rapide vers une sédimentation asilaire.

Essai de Diforène de 100 à 300 mg. On obtient assez rapidement une activation appréciable : reprise de l'activité, s'occupe à des travaux de ménage à l'intérieur du pavillon, va faire des courses à l'extérieur, contact bien meilleur.

Surveillance clinique et biologique : rien à signaler.

OBSERVATION N° 13 — M^{lle} C... Jeannine, 31 ans.

Schizophrénie de forme paranoïde évoluant depuis une dizaine d'années. Comportement assez satisfaisant dans le service, mis à part quelques impulsions brusques et de courte durée. Hallucinations auditives dominant le tableau à thème de persécution : « T'es une vache..., une salope..., » La voix entendue est toujours la même, la malade sait mettre un nom sur cette voix. Réaction affective au délire. Il semble que les impulsions sont déclenchées par des périodes d'hallucinations particulièrement riches.

Essai de Diforène à la dose de départ de 100 mg. On descend le Largactil à 40 mg et l'on arrête le Nozinan. On laisse 3 comprimés d'Artane car la malade estime qu'ils lui font un très grand bien — A la suite de la diminution du Largactil et de l'arrêt du Nozinan, la malade a présenté une augmentation de sa sub-excitation qui s'est très vite atténuée. On note surtout que la malade dit avoir beaucoup moins d'hallucinations auditives et s'en occuper moins. Le contact étant un peu plus difficile, la malade semblant méfiante, il est possible qu'en fait les hallucinations soient très peu modifiées. Pourtant le comportement ultérieur et la diminution puis l'absence d'impulsion nous amènent à croire la malade lorsqu'elle dit ne plus avoir d'hallucination — Après quelques petits ennuis d'agressivité survenus pendant des doses de Diforène atteignant 350 mg par jour, le comportement est redevenu meilleur après que l'on eut ramené le médicament à une posologie moyenne, les hallucinations n'ayant pas réapparu, la malade n'ayant plus, semble-t-il, de sujet d'impulsion, s'occupant régulièrement, se contrôlant plus facilement.

Surveillance clinique et biologique : Au cours de ce traitement de Diforène, on ne note aucune perturbation des constantes biologiques ; au contraire les tests de floculation qui étaient légèrement perturbés lors de l'emploi de neuroleptiques, se sont améliorés. Tout au plus a-t-on pu constater pendant ce traitement quelques légers troubles du sommeil, et, une diminution de l'appétit.

OBSERVATION N° 14 — M^{lle} T... Geneviève, 64 ans.

Schizophrénie de forme paranoïde, d'évolution ancienne, sur fond de débilité mentale. Lobotomisée en 1955, après

échec de toute autre thérapeutique. Reste délirante avec des épisodes d'impulsivité — Délire d'influence : le docteur LEVY qui dirige l'Europe par transmission de pensée, agit sur elle, la pousse à tuer son prochain, mais elle se retient — Actuellement, période d'impulsivité accrue. La malade cherche à s'isoler davantage et on la surprend répondant à ses hallucinations qu'elle avoue très difficilement. Discordance, néologisme. On diminue le Largactil progressivement de 150 mg à 75 alors que parallèlement on commence un traitement de Diforène à une dose de départ de 100 mg.

Alors que le Diforène que l'on a augmenté progressivement est donné à la dose de 250 mg par jour, la malade entend toujours le Dr LEVY qui lui donne des conseils de bonne conduite et ne la pousse plus à faire du mal aux autres malades : se dit beaucoup plus calme s'occupe beaucoup mieux dans le service et ne s'isole plus. On stoppe le Largactil et l'on continue à augmenter la posologie du Diforène — Une quinzaine de jours plus tard, alors que la posologie du Diforène est à 350 mg par jour, la malade est à nouveau très délirante, écrit des lettres incohérentes à sa famille ; le comportement dans le service est moins bon ; néologisme ; la malade parle seule comme répondant à des hallucinations qu'elle n'accuse pas en ce moment. Cette posologie relativement forte amène la malade à demander d'un air sombre au personnel infirmier, un couteau sans vouloir préciser l'utilisation qu'elle compte en faire. Impulsivités qui nous amènent à baisser la posologie du Diforène et à tamponner par de l'Halopéridol injectable ces impulsions transitoires — Après retour à des doses moyennes de Diforène, l'amélioration du début est constatée à nouveau, mais un meilleur comportement est obtenu avec l'association Diforène Largactil.

Surveillance clinique et biologique : On ne constate aucun trouble particulier après plus de quatre mois de traitement par le Diforène.

OBSERVATION N° 15 — M^{lle} B... Marguerite, 57 ans.

Dépression hypocondriaque. Hospitalisée depuis trois ans — Hypocondrie centrée sur les organes abdominaux ; préoccupations passant de l'intestin à l'estomac, puis au foie, puis

à la vésicule biliaire ; nécessiterait des changements de régimes fréquents.

Essai de Diforène de 100 à 350 mg pendant un mois sans la moindre amélioration.

Surveillance clinique et biologique : rien à signaler.

OBSERVATION N° 16 — M^{me} B... Jeanne, 50 ans.

Psychose hallucinatoire chronique. Hospitalisée en Avril 1957. Syndrôme délirant de persécution à processus surtout interprétatif ; réaction agressive avec claustration volontaire. Les traitements successifs centrés sur le Largactil puis l'Halopéridol ont supprimé les réactions agressives mais n'ont eu aucune action sur l'activité délirante.

Essai de Diforène de 100 à 350 mg après arrêt de l'Halopéridol. Réapparition d'une sub-excitabilité à cette dose, on redescend le Diforène à 300 mg et on reprend le Largactil à 80 mg — Aucune amélioration du syndrome délirant après deux mois à cette dose.

Surveillance clinique et biologique : normalisation des tests de floculation.

OBSERVATION N° 17 — M^{lle} L... Jacqueline, 28 ans.

Schizophrénie paranoïde évoluant depuis 7 ans — Succession de sorties d'essais et de réintégrations après manifestation caractérielle dans le milieu familial — Cure de Sakel sans résultat — Actuellement huitième réintégration. Traitée par Halopéridol injectable, 6 ampoules par jour ; l'institution d'une dose inférieure est suivie d'une réapparition des troubles du caractère.

Essai de Diforène à 150 mg par jour que l'on augmente de 50 mg tous les 4 jours ce qui permet de remplacer l'Halopéridol injectable par une administration per os ce qui n'avait pas été possible jusqu'alors. La malade qui au début du changement de traitement était instable, s'excitant à la moindre contrariété, devient plus stable et commence à s'occuper. A 250 mg de Diforène, alors qu'elle n'a plus qu'une ampoule d'Halopéridol et que l'on diminue l'Halopéridol per os progressivement, la malade est souriante, détendue, trouve que le Difo-

rène lui fait beaucoup de bien, et a une bonne activité dans le service. L'amélioration persiste au bout d'un mois et demi, les manifestations caractérielles ont disparu.

Surveillance clinique et biologique : Aucune perturbation des constantes biologiques — la T.A. qui était oscillante et chutait facilement avec les neuroleptiques s'est sensiblement améliorée à mesure qu'on les diminuait — Troubles de l'appétit.

OBSERVATION N° 18 — M^{me} B... Alice, 73 ans.

Dépression hypocondriaque — Asthénie depuis un mois ; troubles digestifs, bourdonnements d'oreilles — Ménopause à 52 ans ; pas de troubles psychiques à cette époque — Idées dépressives ; se désintéresse de tout ; interprétation des malaises ; anorexie ; insomnies ; sentiment d'incapacité ; préoccupations hypocondriaques essentiellement centrées sur la sphère digestive.

On institue un traitement centré sur le « Diforène » en commençant par 25 mg et en augmentant progressivement jusqu'à 150 mg, avec 2 comprimés de Nozinan à 25 mg, un Nembutal 120 et 3 comprimés de Solvostérol. La malade s'améliore au cours de la 2^{me} semaine de traitement ; elle devient souriante, plus détendue ; les préoccupations hypocondriaques s'atténuent parallèlement à l'amélioration de la thymie, et l'amélioration se poursuivant, la malade sort du service avec un traitement d'entretien à domicile comprenant 100 mg de diforène, 2 comprimés de Nozinan à 25 et un Nembutal 120.

Surveillance clinique et biologique : On ne note aucune perturbation des constantes biologiques pendant la durée du traitement à l'hôpital.

OBSERVATION N° 19 — M^{lle} C... Fernande, 28 ans.

Schizophrénie de forme héboïdophrénique évoluant depuis 3 à 4 ans — Quatrième hospitalisation : la malade se présente cette fois-ci avec une teinte plutôt paranoïde ; délire de persécution non structuré, entraînant des impulsions ; impossibilité de tout contact, logorrhée, fuite des idées. Par instants,

survenue d'attitude et de propos maniaques. Un traitement par Halopéridol injectable, puis per os, à supprimé l'agitation pshycho-motrice et nivelé le comportement de la malade vis-à-vis du monde extérieur ; le contact est meilleur les propos sont mieu adaptés, il ne semble pas exister d'hallucinations, mais persistance d'un délire de persécution sur lequel il est impossible d'obtenir le moindre renseignement. La malade désire vivement interrompre l'entretien lorsqu'il est question de ce délire — Teinte maniaque ; fond de débilité.

On commence un traitement de Diforène à 150 mg, on conserve 60 gouttes d'Halopéridol par crainte du réveil des impulsivités, vu la persistance du délire — La malade qui au début de ce nouveau traitement s'isole, est très apragmatique, a une présentation négligée, tricote toujours le même morceau avec la même laine, s'améliore très lentement alors que l'on augmente le Diforène progressivement jusqu'à 300 mg et que l'on arrive à supprimer complètement l'Halopéridol sans survenue de nouvelles impulsions — Au bout de trois semaines, la malade est gaie, se sent bien, est plus coquette, converse mieux mais n'a encore qu'une petite activité stéréotypée.

Une dose de 350 mg pendant quinze jours, provoque une exubérance et une euphorie inquiétantes. Un retour à la posologie de 300 mg par jour, rétablit la situation, l'amélioration se poursuit, l'activité devient beaucoup moins stéréotypée, et au bout d'un mois l'état mental est tel que la malade est transférée dans un service ouvert et désire partir chez elle.

Surveillance clinique et biologique : une posologie moyenne de 300 mg donnée pendant plusieurs mois n'a entraîné aucune modification des constantes biologiques.

OBSERVATION N° 20 — M^{lle} D... Germaine, 55 ans.

Psychose hallucinatoire chronique chez une débile mentale hospitalisée depuis vingt ans. Délire de persécution.

Essai de Diforène de 100 à 450 mg sans le moindre changement après deux mois à cette dose.

Surveillance clinique et biologique : normalisation des tests

de flocculation qui étaient perturbés lors des traitements par neuroleptiques. Quelques troubles du sommeil en début de traitement.

OBSERVATION N° 21 — M^{me} L... Léonie, 59 ans.

Mélancolie délirante pour laquelle la malade est hospitalisée depuis un an et demi : il est impossible de savoir à quand remonte le début des troubles — La malade est très déprimée, exprime des idées de damnation, d'incurabilité, fait allusion à des pratiques sexuelles avec des animaux, survenues dans sa jeunesse, autour desquelles elle entretient un climat d'auto-accusation marqué, avec idées de transformation corporelle (transformée en chien). Refus d'aliments, idées de suicide. — Les diverses thérapeutiques (Nozinan, Largactil, Terfluzine, sismothérapie, Frankel, Surmontil, Niamide) n'ont pu, jusqu'à présent, que supprimer l'enveloppe mélancolique entourant l'activité délirante qui, elle, est restée inchangée. La malade n'est plus qu'un sédiment asilaire dans un pavillon de chroniques, incapable de la moindre activité, ne sachant que manger et s'allonger, et exprimant toujours les mêmes auto-accusations et les mêmes idées de damnation, dépourvues de toute nuance thymique.

On stoppe le Nozinan et l'on diminue assez rapidement le Niamide pour le supprimer en moins d'une semaine et l'on commence un traitement de Diforène à 150 mg que l'on augmente de 50 mg tous les quatre jours jusqu'à 500 mg. La malade est légèrement sténique au bout d'une quinzaine de jours, tricote un peu, est moins souvent allongée, mais éprouve toujours du plaisir à parler de ses fautes passées et de sa damnation. Après quelques jours d'une posologie à 500 mg, apparition brutale de raptus anxieux, mort imminente, fin du monde, etc... On redescend très vite à une posologie de 250 mg et la malade redevient plus calme, l'anxiété disparaît progressivement, mais l'activité délirante persiste. Au bout d'un mois à 250 mg par jour, la malade s'occupe davantage, est plus détendue, mais exprime toujours les mêmes idées de damnation avec indifférence. La nouvelle thérapeutique n'apporte ni plus ni moins que les précédentes.

Surveillance clinique et biologique: rien à signaler.

OBSERVATION N° 22 — M^{lle} F... Pascaline, 45 ans.

Schizophrénie de forme hébéphrénocatatonique. Malade figée amimique; indifférence totale, négativisme, apragmatisme. Possibilité d'hallucinations auditives, et de vol de pensées. Légère activité obtenue avec une cure de Majeptil. Il ne semble pas qu'il y ait eu le moindre changement depuis 1951.

On arrête le Majeptil, on baisse le Largactil de 100 à 50 gouttes, le Nozinan de 50 à 25 mg, et l'on institue un traitement de Diforène à 150 mg au départ avec augmentation progressive jusqu'à 300 mg.

En une quinzaine de jours la malade d'abord figée, indifférente, devient plus sténique, plus spontanée, converse mieux, a un meilleur contact avec l'entourage, et acquiert une activité appréciable. Après une semaine d'une dose de 300 mg maintenue en plateau, on note l'apparition d'une petite teinte dépressive qui nous amène à redescendre la posologie à 250 mg avec laquelle on avait constaté l'amélioration la plus importante. On retrouve effectivement l'amélioration précédente, le comportement et le contact continuent à s'améliorer et l'activité est meilleure, moins séréotypée, avec des initiatives. On peut arrêter le Largactil sans constater de changement dans l'état de la malade. Après quinze jours d'une posologie à 250 mg, on descend à 200 mg; l'amélioration se maintient après deux mois à cette dose.

Surveillance clinique et biologique: Aucune perturbation de l'équilibre biologique. Retour progressif à la normale des test de floculation, et de la N.F. qui mettait en évidence, avant le nouveau traitement, une neutropénie vraisemblablement imputable aux longues cures de neuroleptiques.

OBSERVATION N° 23 — M^{lle} M... Madeleine, 25 ans.

Schizophrénie évoluant depuis une dizaine d'années. Forme héboïdophrénique: excitation et réactions impulsives importantes; plusieurs tentatives de suicide. Amélioration faible après sismothérapie, Largactil, Serpasil, Témentil, Nozinan. Actuellement amélioration depuis l'Halopéridol: pas d'impulsion; seulement opposante à la prise de ses médicaments; difficultés et menace d'impulsion envers chaque nouvelle arri-

vée dans le service. Se présente actuellement, surtout comme une caractérielle. On diminue les doses de Largactil et de Nozinan, on stoppe le Bripadon et l'on garde 120 gouttes d'Halopéridol; on commence un traitement de Diforène à la dose de 150 mg par jour que l'on augmente de 50 mg tous les quatre jours jusqu'à 450 mg, alors que l'on supprime le Largactil et que l'on diminue l'Halopéridol d'une façon importante sans constater d'aggravation du comportement qui reste sans changement pendant trois semaines. Puis la malade devient plus souriante et plus docile si bien que l'on continue à diminuer les neuroleptiques et qu'on laisse le Diforène en plateau à 450 mg; l'activité reste toujours insignifiante. Au bout de quinze jours, on supprime l'Halopéridol et l'on redescend le Diforène à 400 puis 350 mg. Après un mois et demi de ces posologies on ne note aucune amélioration supplémentaire.

Surveillance clinique et biologique: normalisation de la formule leucocytaire.

OBSERVATION N° 24 — M^{lle} C... Marie, 27 ans.

Schizophrénie de forme paranoïde évoluant depuis 10 ans. Périodes d'activité délirante le plus souvent à thème de persécution. Nombreuses fugues. Etats d'excitations atypiques. Actuellement, septième hospitalisation après sortie d'essai, au bout de 5 jours (fugue de 3 jours). Indifférence allant en s'accroissant; dépersonnalisation; le monde qui l'entoure a changé. Parasytisme de la pensée. Pas d'impulsion, pas d'hallucination, pas d'activité délirante.

On stoppe l'Halopéridol, et l'on institue un traitement de Diforène à 100 mg que l'on augmente progressivement jusqu'à 250 mg. La malade, assez rapidement, se sent beaucoup mieux, dit retrouver sa personnalité, ne plus éprouver de vol de pensées, s'isole moins. Mais après quelques jours de la dose maximale, Mlle C..., devenue difficile dans le service, nous oblige à ajouter au traitement, afin de compenser ses manifestations caractérielles, de l'Halopéridol injectable, puis du Largactil beaucoup mieux supporté. Les manifestations caractérielles sont peu à peu compensées, et l'amélioration se maintient en remplaçant le Largactil injectable par 40 gouttes d'Halopéridol.

Surveillance clinique et biologique: Les tests de flocculation qui étaient perturbés se sont régularisés en cours de traitement par le Diforène, administré pendant plus de trois mois.

OBSERVATION N° 25 — M^{me} G... Aline, 56 ans.

Psychose hallucinatoire chronique évoluant depuis une dizaine d'années. Délire paranoïde sur fond de débilité mentale.

Diforène de 100 à 300 mg. Augmentation de l'expression des activités délirantes; sub-excitations. Retour à un traitement neuroleptique.

Surveillance clinique et biologique: Troubles du sommeil.

OBSERVATION N° 26 — M^{lle} M... Michelle, 37 ans.

Schizophrénie de forme paranoïde évoluant depuis une quinzaine d'années. Lobotomisée en 1955. Il s'ensuit une période de rémission de courte durée. Reprise des hallucinations, du délire de persécution avec idée obsédante de suicide. Les divers traitements: Serpasil, Largactil, Halopéridol, n'ont eu aucune action sur son activité délirante, n'agissant que sur son comportement et son contact avec l'entourage. Actuellement hallucinations auditives importantes: voix difficilement compréhensible, parfois agréable parfois aussi l'insultant, la menaçant de viol. Barrages; comportement relativement bon, s'occupe à des travaux de broderie au service d'ergothérapie. S'isole dans le service. Assez cohérente.

On baisse le Largactil et l'Halopéridol pour essayer le Diforène que l'on commence à la dose de 150 mg par jour pour monter jusqu'à 300 mg. Arrivée à cette dose maximale, les autres neuroleptiques étant arrêtés, la malade se dit beaucoup mieux, dit ne plus avoir d'hallucinations auditives, le personnel ne la surprend plus en effet à répondre seule dans sa chambre à ses voix comme elle le faisait avant. L'association Diforène-Trilifan n'apporte aucune amélioration supplémentaire.

Surveillance clinique et biologique: Le Diforène prescrit pendant plus de trois mois n'entraîne aucune perturbation biologique, on ne peut noter que quelques troubles légers de

l'appétit. Les tests de floculation perturbés pendant le traitement par neuroleptiques se sont normalisés pendant l'emploi du Diforène.

OBSERVATION N° 27 — Mme G... Mélina, 65 ans.

Accès de mélancolie au cours d'une psychose périodique. Neuvième admission depuis 1960. Idées d'incapacité, d'incurabilité. Auto-accusation, délire de culpabilité. Refus d'aliments, subexcitations. Traitement constitué de Laroxyl, Niamide et Diforène de 100 à 250 mg.

On note dès les premiers jours, une disparition du délire de culpabilité, des auto-accusations, puis la thymie se normalise assez rapidement.

La malade sort au bout de trois semaines. On note une amélioration plus rapide qu'aux précédentes hospitalisations. Il nous semble possible de rattacher cette amélioration plus rapide à une disparition précoce des activités délirantes.

Surveillance clinique et biologique: rien à signaler.

OBSERVATION N° 28 — M^{lle} F... Adélina, 48 ans.

Schizophrénie ancienne évoluant depuis 20 ans sur un fond de débilité mentale. Existence rythmée par des accès de mélancolie où la malade crie et pleure assise dans son lit, se balançant d'avant en arrière en regardant le plafond. Contact difficile, malade figée, réponses monosyllabiques. La malade ne sait pas ou ne veut pas expliquer ses accès mélancoliques: « Je suis malade, c'est plus fort que moi ». On ne peut pas mettre en évidence d'hallucinations ou de délire de persécution bien que des accès mélancoliques semblent en être l'aboutissement. La malade ne sait qu'exprimer un désir et le répéter: « Aller dans le meilleur pavillon du service car on y est mieux que dans ce pavillon de chroniques ». S'occupe très peu dans le service; périodes d'impulsions avec bris de vitres. La malade réclame des entraves.

Elle est difficilement maintenue avec 300 mg de Largacil et 120 gouttes d'Halopéridol plus une injection d'Halopéridol le soir, et une injection de Largacil et Phénergan en cas

d'impulsion. On essaie un traitement de Diforène, en commençant pas six comprimés par jour. On commence à descendre progressivement les neuroleptiques.

Après trois mois de Diforène à 300 mg, on ne constate aucune amélioration sensible. Le nouveau traitement a simplement permis de diminuer les doses de neuroleptiques nécessaires pour juguler les impulsions.

Surveillance clinique et biologique: la N.F. qui était inversée avant le Diforène, s'est normalisée progressivement alors que l'on diminuait les doses de neuroleptiques. Régularisation également des tests de floculation.

OBSERVATION N° 29 — Mlle R... Louise, 47 ans.

Dépression hypochondriaque sur terrain pithiatique. Sixième hospitalisation en juin 63. Echecs successifs de différentes associations thérapeutiques: Nozinan-N'Oblivon-Equanil; puis Nozinan-Librium; puis Nozinan-Niamide. Le Niamide est mal supporté au point de vue vasculaire. On arrête Niamide et Nozinan et l'on essaie le Diforène, 100 à 400 mg en quinze jours. Amélioration importante survenant en fin de deuxième semaine; troubles du sommeil facilement régularisé par hypnotiques banaux. On descend le Diforène à 350 mg au bout d'un mois. La guérison se maintient au bout d'un mois à 350 mg. Des difficultés de réintégration familiales et sociales retardent la sortie.

Surveillance clinique et biologique: rien à signaler.

OBSERVATION N° 30 — Mme R... Henriette, 56 ans.

Malade se présentant raide, figée; absence de toute mimique. Faciès anxieux. Aucune activité spontanée. N'a pas de force. Ne peut pas uriner, ni déglutir, ni déféquer. Syndrome de Cotard. Idées d'incurabilité. Spasmes de la face, avec faciès douloureux par instants. Dit étouffer dans ces moments-là. Aimait retourner auprès de sa fille; mais se résigne devant l'impossibilité de sa guérison et de sa sortie. Répond péniblement par monosyllabes: « Oui », « Non ». Echec de thérapeutiques successives.

Essai de Diforène jusqu'à 450 mg sans aucune amélioration. Puis on redescend à des doses moyennes entre 200 et 300 mg. Aucune amélioration après deux mois et demi de traitement à des doses moyennes. Essai d'association de Nardelzine sans avantage particulier.

Surveillance clinique et biologique: Légère perturbation des tests de floculation, mais transaminases sériques dans des limites normales.

OBSERVATION N° 31 — M^{me} T... Fernande, 50 ans.

Malade déjà hospitalisée il y a un an. Syndrôme mélancolique avec activité délirante d'interprétation. Attitude rétractile, réponses monosyllabiques, vécu très douloureux. Auto-accusation mal formulée. Pas d'idée de suicide. Idées d'incurabilité.

On institue un traitement centré sur le Diforène 100 à 300 mg et Laroxyl de 4 à 10 comprimés. Au bout d'une semaine de traitement, l'activité délirante s'atténue et la malade commence à critiquer une partie de son délire; mais aucune amélioration de la thymie, la malade devient au contraire opposante et l'on est obligé d'avoir recours à un apport calorique par voie parentérale. On stoppe le Laroxyl, on baisse le Diforène à 200 mg et l'on commence un traitement de Niamide à 25 mg, jusqu'à 75 mg. L'amélioration de l'activité délirante se poursuit, la malade critique entièrement son délire, s'alimente à nouveau normalement, devient souriante et au bout de trois semaines s'occupe à des travaux de ménage à l'intérieur du pavillon.

La malade guérie, on diminue le Diforène jusqu'à 100 mg et l'on augmente le Niamide à 100 mg. La guérison se maintient, la malade repart chez elle une semaine plus tard.

Surveillance clinique et biologique: Aucune perturbation des constantes biologiques pendant la durée du traitement à l'hôpital.

OBSERVATION N° 32 — M^{lle} D... Marie-Anne, 61 ans.

Troubles dépressifs d'expression hypocondriaque. Schizophrénie ancienne. Début des troubles en 1946. Troisième hos-

pitalisation depuis juin 1961 — Poursuit constamment le personnel infirmier pour se plaindre de troubles digestifs, de palpitations, de vertiges, de malaises ; demande continuellement des pilules purgatives.

On essaie un traitement de Diforène, en commençant à 50 mg par jour et en augmentant de 50 mg tous les deux jours jusqu'à une dose maximale de 300 mg — Après deux mois et demi à cette dose, la malade manifeste moins de préoccupations hypocondriaques, poursuit beaucoup moins le personnel pour se plaindre ou réclamer des pilules purgatives. L'amélioration est limitée à cela — La malade reste ralentie, pas d'amélioration de la thymie ; l'activité reste réduite.

Surveillance clinique et biologique : rien à signaler.

OBSERVATION N° 33 — M^{lle} B... Anne-Marie, 23 ans.

Syndrome schizophrénique chez une débile mentale, évoluant depuis 7 à 8 ans. Troisième admission. Entrée dans le service à la suite d'excitations à l'hospice où elle était placée. Propos incohérents, obnubilation, indifférence.

Un traitement par Halopéridol injectable est institué à son entrée, vue son excitation psycho-motrice, relayé par une administration per os ; une période catatonique succède à cette excitation à la suite de ce traitement ; on diminue alors progressivement l'Halopéridol gouttes et l'on commence un traitement par Diforène à 150 mg que l'on augmente lentement jusqu'à 250 mg. A la suite de cette dose maximale maintenue en plateau la malade sort de son état catatonique, le contact s'améliore, elle devient plus souriante se lie avec les autres malades, un gros handicap physique (importante cyphoscoliose, retard du développement morphologique) ne permet pas d'obtenir d'occupation de la part de la malade — L'amélioration se maintient deux mois après un traitement à 250 mg maintenu en plateau — L'association du Trilifan au Diforène n'apporte pas d'amélioration supplémentaire, si ce n'est une très légère activité dans le service.

Surveillance clinique et biologique : Pas de perturbation biologique ; troubles de l'appétit.

OBSERVATION N° 34 — M^{me} E... Marthe, 67 ans.

Involution sénile, apathie, se désintéresse de tout, aucune activité, semi-mutisme.

Diforène de 100 à 400 mg. La malade s'éveille légèrement, contact plus facile ; répond mieux au sujet de son état, voudrait avoir la force d'en sortir. On réussit à obtenir une très petite activité. Mais apparition d'une teinte dépressive, la malade semblant se rendre beaucoup mieux compte de son état. Essai d'association de Niamide.

Surveillance clinique et biologique : normalisation des tests de floculation.

OBSERVATION N° 35 — M^{me} R... Laure, 65 ans.

Mélancolie délirante à thème hypocondriaque. Début des troubles en 1960. Deuxième admission en septembre 1961 — Reste déprimée et aussi délirante — Diforène de 100 à 300 mg pendant trois mois sans amélioration.

Surveillance clinique et biologique : Troubles du sommeil en début de forte posologie.

OBSERVATION N° 36 — M^{me} T... Antoinette, 50 ans. Rapatriée d'Algérie.

Névrose hypocondriaque. Etat dépressif. Propos adaptés. Réduction de l'activité. Absence d'initiative. Fond pithiatique.

Diforène de 100 à 400 mg en 8 jours. Amélioration rapide. Disparition de l'état dépressif. Occupations. Initiatives. Diforène à 300 mg, la guérison persiste après deux mois à cette dose.

Surveillance clinique et biologique : rien à signaler.

OBSERVATION N° 37 — M^{lle} R... Anne, 37 ans.

Psychose hallucinatoire chronique évoluant depuis au moins six ans, sur fond de débilité mentale ; syndrome délirant frustré.

Diforène de 100 à 300 mg pendant plus de trois mois sans aucun changement.

Surveillance clinique et biologique : rien à signaler.

Malade hospitalisée pour la troisième fois, depuis juin 1961, pour accès de mélancolie. Cette malade, bien que très améliorée par rapport à son entrée, conserve une fragilité excessive au point de vue thymique, une hyper-émotivité, et présente des phases d'anxiété avec activité réduite ; acheminement lent vers une sédimentation asilaire. Il n'est pas possible en effet, de parler d'un changement de pavillon, ou de perturber ses habitudes sans provoquer une phase mélancolique — Occupation suivie à des travaux de ménage au pavillon, d'une façon automatique — A l'occasion d'une phase d'anxiété, la malade laisse deviner un délire d'auto-accusation, voire même de damnation bien qu'elle ne veuille absolument rien en dire « personne sur terre n'étant capable d'y changer quoi que ce soit » — La thérapeutique est alors centrée sur le Niamide qui bien qu'améliorant sa thymie, semble n'avoir aucune action sur ses activités délirantes, la malade semblant toujours très centrée sur ses problèmes. On diminue progressivement puis on stoppe le Niamide qui provoque des incidents tensionnels.

On essaie alors un traitement de Diforène en commençant par 100 mg par jour, et en augmentant de 50 mg tous les trois jours jusqu'à une dose de 300 mg. Cette dose maximale semble entraîner une recrudescence de son anxiété, et l'on descend à une dose de 200 mg. La malade est alors stabilisée, se remet à ses occupations précédentes, cesse de pleurer, mais reste déprimée, assez renfermée sur elle-même. On ne peut plus soupçonner d'activité délirante, auto-accusation ou damnation. L'état tensionnel de la malade s'étant amélioré, on essaie à nouveau le Niamide jusqu'à la même dose de 150 mg, et l'on assiste alors à une transformation : la malade devient souriante, dynamique, éprouve le besoin de sortir du repliement dans lequel elle s'est complue pendant plus de deux ans. D'autre part, le Niamide ne provoque aucun incident tensionnel.

Au bout de quinze jours de cette amélioration, la malade désire reprendre sa vie à l'extérieur et il est possible effectivement de la faire sortir dans sa famille avec un traitement d'entretien de 100 mg de Diforène et de 150 mg de Niamide.

On peut considérer la malade guérie, l'activité délirante et la mélancolie ayant totalement disparu.

On peut donc penser, dans ce cas, que le Diforène en supprimant l'activité délirante, a préparé et peut-être potentialisé l'action du Niamide qui n'avait amené qu'une amélioration très incomplète avant l'association.

Surveillance clinique et biologique : Le Diforène employé à une dose de 200 mg en moyenne, pendant deux mois et demi, n'a provoqué aucune perturbation des grandes constantes biologiques, ni trouble de la T.A., bien au contraire, ni trouble du sommeil ou de l'appétit.

OBSERVATION N° 39 — Mme P... Clémentine, 58 ans.

Délire à structure paranoïde avec thème mystique prédominant. Début des troubles il y a une quinzaine d'années. Très ralentie. Activité très réduite. Diforène jusqu'à 400 mg pendant plus de deux mois sans amélioration.

Surveillance clinique et biologique : rien à signaler.

OBSERVATION N° 40 — Mme G... Alexandrine, 78 ans.

Huitième admission en novembre 1961. Dépression avec thèmes hypocondriaques. Idées d'incapacité, d'incurabilité. Anxiété. Réduction de l'activité — Ralentissement psychique. Poussées d'hyperazotémie antérieures, hypercholestérolémie. Etat inchangé.

Diforène de 100 à 350 mg — Amélioration sensible de la thymie. Régression des thèmes hypocondriaques. Activité plus importante. L'amélioration se maintient après trois mois de cette dose.

Surveillance clinique et biologique : Pas de perturbation biologique. Pas d'aggravation de l'hyperazotémie et de l'hypercholestérolémie. Quelques légers troubles du sommeil facilement compensés.

OBSERVATION N° 41 — Mlle... D... Renée, 27 ans.

Schizophrénie hébéphréno-catatonique évoluant depuis une dizaine d'années : hospitalisée depuis mars 57. L'évolution schizophrénique a été stabilisée par Largactil et Majeptil.

Une cure de Sakel n'a apporté aucune amélioration nouvelle, et la malade est très agressive par moments, a des colères brutales.

On essaie un traitement de Diforène en commençant par 100 mg et en augmentant jusqu'à 300 mg en dix jours, et l'on diminue progressivement la posologie de l'Halopéridol. L'amélioration du comportement, les impulsions devenant rares, la malade plus sociable peut être intégrée à l'atmosphère d'un pavillon ouvert d'ergothérapie, où l'on constate une amorce d'activité.

Surveillance clinique et biologique : Pas de modification des constantes biologiques — Le rapport d'estérification du Cholestérol, bas au début, remonte à une valeur normale sous traitement par Diforène.

OBSERVATION N° 42 — M^{me} G... Marie-Thérèse, 49 ans.

Accès de mélancolie survenant sur une psychose périodique évoluant depuis trois ans. Onzième admission en novembre 62 : Idées de suicide à la moindre contrariété, anorexie, restait couchée une partie de la journée ; passe alternativement par des phases d'excitation et de dépression. Une amélioration notable est obtenue avec Surmontil et Largactil, mais la malade reste très fragile au point de vue thymique, crises de larmes pour des motifs futiles.

On diminue le Surmontil et le Largactil, et l'on prescrit du Diforène, 100 mg en augmentant de 50 mg tous les quatre jours jusqu'à une dose maximale de 250 mg. Le Surmontil et le Largactil sont supprimés progressivement pendant ce temps. On ne note pas de déséquilibre de la thymie ni d'excitation au changement de traitement. On constate même une meilleure stabilité, il n'y a plus de crises de larmes. L'hospitalisation de sa fille dans un service voisin ne provoque pas de rechute comme les autres fois. Plus gaie, plus stable, la malade s'occupe régulièrement à des travaux ménagers chez un employé logé à l'établissement.

Surveillance clinique et biologique : la formule globulaire qui était inversée en début de traitement, avec leucopénie, s'est progressivement régularisée sous Diforène : le

Kunkel élevé est revenu à une valeur normale. On ne note aucune autre modification des constantes biologiques pendant le traitement de Diforène à une dose de 250 mg administrée pendant trois mois environ.

OBSERVATION N° 43 — M^{lle} J... Marie-Angé, 59 ans.

Débile mentale. Hospitalisée depuis 18 ans pour troubles dépressifs. Deux courtes sorties pour essais de placement en hospice. Très ralentie, aucune activité, continuellement sommeillante.

Essai d'activation par le Gévilon sans résultat.

Essai de Diforène jusqu'à 400 mg depuis plus de trois mois. Légère réactivation sans réapparition des troubles dépressifs. Très légère activité.

Surveillance clinique et biologique : rien à signaler.

OBSERVATION N° 44 — M^{me} D... Hélène, 68 ans.

Malade diabétique. Psychose hallucinatoire chronique très ancienne ; actuellement affaiblissement mental. Aucune activité, aucun contact. Sédimentation asilaire. Echec de tentative de réactivation par le Gévilon.

Diforène de 100 à 400 mg pendant plus de trois mois sans la moindre amélioration, aucun réveil de l'activité et de l'élan vital.

Surveillance clinique et biologique : Normalisation des tests de floculation sous traitement ; pas de déséquilibre du diabète.

OBSERVATION N° 45 — M^{me} B... Marie-Louise, 63 ans.

Schizophrénie ancienne ; hospitalisée depuis 1950. Sédimentation asilaire. Aucune activité. Tentative de réveil par Gévilon pendant six mois, sans résultat — Diforène pendant trois mois en augmentant progressivement jusqu'à 400 mg — On assiste à un réveil lent de la malade qui se met spontanément à écrire à sa famille. Il devient possible de provoquer une légère activité.

Surveillance clinique et biologique : Aucune perturbation biologique pendant le traitement.

OBSERVATION N° 46 — Mme G... Justine, 75 ans.

Psychose hallucinatoire chronique, évoluant depuis une vingtaine d'années. Hallucinations auditives, interprétations délirantes, puis évolution vers un délire mégalomaniac.

Essai de Diforène de 100 à 400 mg, en dehors de toute autre thérapeutique psychiatrique. En début de traitement, la malade extériorisait beaucoup moins son délire, n'en parlait plus spontanément, puis retour à l'état antérieur. Aucune amélioration après trois mois de traitement.

Surveillance clinique et biologique : normalisation de la formule leucocytaire.

OBSERVATION N° 47 — Mme B... 72 ans.

Malade entrée dans le service pour syndrome dépressif ayant résisté à un traitement à base de Tofranil et de Librium à domicile — Cette malade, anorexique, est incapable du moindre travail, qui lui demanderait un effort énorme ; se plaint de sensations de « nerfs agités » et de sensations de striction — Une importante tumeur de la face latérale gauche du cou, datant d'une quinzaine d'années (séquelle vraisemblable d'une adénite de la chaîne sterno-cléido-mastoïdienne) est à la base d'une construction hypocondriaque importante, cette tumeur ayant été baptisée hypertrophie thyroïdienne à une certaine époque — De plus, une hypertension à 25/13 à l'entrée, et qui semble avoir été difficilement compensée à domicile. entraîne des troubles à type de céphalée et de sclérose périphérique (bourdonnements d'oreilles, troubles visuels), et amène la malade à se concentrer encore plus sur ses différentes sensations somatiques — Orientation temporo-spatiale correcte, pas de trouble mnésique.

Devant ce tableau de dépression hypocondriaque, on institue un traitement centré sur le Diforène, et, parallèlement, un traitement hypotenseur — Le Diforène est commencé à la dose de 3 comprimés à 25 mg de principe actif et l'on aug-

mente de 1 comprimé tous les deux jours, jusqu'à une dose maximale de 12 comprimés, soit 300 mg.

Dès la deuxième semaine la malade se détend, devient plus souriante, dit ne plus ressentir ses sensations de striction et se lie avec ses compagnes — La dose maximale atteinte, la malade étant très améliorée, on ne juge pas utile de continuer cette posologie en palier et l'on redescend progressivement le Diforène — Mme B..., sort du service avec une dose d'entretien de 4 comprimés par jour.

Surveillance clinique et biologique : rien à signaler.

OBSERVATION N° 48 — M^{lle} V... Julia, 59 ans.

Psychose hallucinatoire chronique sur fond de débilité mentale, évoluant depuis plus de 20 ans. Lobotomisée en octobre 1953. Délire paraphrénique ; agressivité. Diforène de 100 à 200 mg. Des doses supérieures entraînaient des recrudescences de l'impulsivité. Aucune amélioration.

Surveillance clinique et biologique : rien à signaler.

OBSERVATION N° 49 — M^{me} M... Simone, 52 ans.

Mélancolie ancienne, hospitalisée depuis 1940. Actuellement, sédimentation asilaire : aucune activité, aucun contact. Diforène de 100 à 400 mg. Aucune activation après plus de trois mois de traitement.

Surveillance clinique et biologique : rien à signaler.

OBSERVATION N° 50 — M^{lle} L... Anne-Marie, 29 ans.

Schizophrénie de forme paranoïde ; déjà hospitalisée en 1957. Nouvelle phase évolutive caractérisée par un syndrome d'influence et de vol de pensées ; la malade se dit ensorcelée par une femme qu'elle connaît et qui « lit de mauvais livres ».

Elle reçoit d'abord une cure de Témentil à la suite de laquelle le comportement est bien meilleur, elle devient plus calme, prend contact avec les autres malades ; l'activité hallucinatoire auditive semble disparue ainsi que le thème d'influence — Mais le Témentil malgré 3 comprimés de Disipal et 2 comprimés d'Artane à 2 mg, entraîne un parkinsonisme très important, véritable infirmité pour la malade. On est amené

à remplacer le Témentil par du Trilifan qui après une amélioration du syndrome parkinsonien, provoque à nouveau les mêmes tremblements importants, une démarche très rigide, la malade est figée, salive abondamment, articule très difficilement d'une voix monotone. On se trouve devant une intolérance particulièrement marquée aux neuroleptiques, car l'Halopéridol per os entretient un parkinsonisme identique. Etant obligé de renoncer aux neuroleptiques, on assiste à une reprise des hallucinations et du syndrome d'influence : « c'est Mme EPERON qui m'a ensorcelée, elle me prend mes idées et commande à ma place ce que je dois faire, me poussant à tout casser si je ne me retenais pas ». (il arrive en fait qu'elle ne se retient pas).

On a recours au Diforène à la dose de 150 mg par jour pour débiter, ce médicament semblant ne pas donner de troubles parkinsoniens comme les neuroleptiques. On augmente le Diforène de 50 mg tous les 2 jours jusqu'à une dose maximale de 350 mg. Pendant cette progression, on peut diminuer l'Halopéridol injectable utilisé d'abord pour niveler les impulsions fréquentes de la malade et l'on diminue également les anti-parkinsoniens, le parkinsonisme s'améliorant progressivement. Après une amélioration très nette lors de doses moyennes de Diforène, une excitabilité réapparaît, qui est beaucoup plus facilement jugulée par de l'Halopéridol per os qui provoque cette fois-ci beaucoup moins de troubles parkinsoniens. En redescendant le Diforène à une dose de 250 mg par jour on peut diminuer l'Halopéridol et la malade présente à nouveau l'amélioration qu'elle avait connue lors de précédentes posologies moyennes au Diforène. Elle est calme, d'un contact agréable, dit ne plus avoir la moindre hallucination ni prise de pensées et se demande même comment elle a pu « se faire de telles idées » — Au bout d'un mois et demi de Diforène à doses moyennes l'amélioration se maintient, la chizophrénie est en période de rémission. Seules persistent quelques manifestations caractérielles qui amènent à associer le Neuleptil au Diforène.

Surveillance clinique et biologique : La N.F. qui était inversée et les tests de floculations qui étaient perturbés pendant le traitement par neuroleptiques, se sont régularisés pendant le traitement de Diforène — Quelques troubles de

l'appétit en début de traitement ; également troubles du sommeil, compensés par hypnotogènes banaux.

OBSERVATION N° 51 — M^{me} M... Henriette, 45 ans.

Schizophrénie ancienne ; hospitalisée depuis une vingtaine d'années. Apragmatisme. Sédimentation asilaire dans un pavillon de chroniques.

Diforène de 100 à 350 mg. Aucun changement après trois mois de traitement à cette dose.

Surveillance clinique et biologique : rien à signaler.

OBSERVATION N° 52 — M^{lle} S... Suzanne, 49 ans.

Psychose hallucinatoire chronique évoluant depuis plus de 20 ans. Fond de débilité.

Essai de Diforène de 100 à 300 mg pendant trois mois sans la moindre amélioration.

Surveillance clinique et biologique : rien à signaler.

OBSERVATION N° 53 — M^{me} J... Renée, 47 ans.

Psychose hallucinatoire chronique sur fond de débilité mentale, hospitalisée depuis 10 ans. Hallucinations auditives, délire de persécution. Apragmatisme. Occupation pratiquement nulle.

Diforène de 100 à 350 mg pendant trois mois. Amélioration du comportement, la malade semble beaucoup moins préoccupée par ses hallucinations ; ne se comporte plus en persécutée. Retour progressif à une activité telle, que la malade s'occupe toute la journée dans un service d'ergothérapie.

Surveillance clinique et biologique : rien à signaler.

OBSERVATION N° 54 — M^{lle} C... Hélène, 49 ans.

Schizophrénie ancienne ; début des troubles il y a une trentaine d'années. Hospitalisée depuis 13 ans. Lobotomisée en 1953 — Sédimentation asilaire. Hébéphrénocatonique. Apragmatisme — Echec des thérapeutiques habituelles : Largactil, Serpasil, Majeptil.

On diminue le Largactil et l'on essaie le Diforène, de 100 à 350 mg. Aux doses élevées, la malade devient stéréotypée et agressive. Le Diforène est baissé à 250 mg — Aucune amélioration après deux mois à la dose de 250 mg par jour.

Surveillance clinique et biologique : Pas d'action particulière du Diforène sur les constantes biologiques.

OBSERVATION N° 55 — Mme G... Marie-Louise, 55 ans.

Malade hospitalisée pour état d'excitation au cours d'un affaiblissement mental présénile. Propos peu adaptés, déficit mnésique — l'excitation disparaît sous traitement par Halopéridol, puis la malade reste très ralentie, apragmatique. Evolution rapide vers une sédimentation asilaire.

Diforène de 50 à 250 mg, alors que l'on supprime progressivement l'Halopéridol. Amélioration rapide de la malade qui retrouve peu à peu une activité appréciable, un très bon contact avec l'entourage et le personnel. Persistance de la même amélioration pragmatique après plus de trois mois.

Surveillance clinique et biologique : Pas d'incidence particulière liée au traitement.

OBSERVATION N° 56 — M^{lle} F... Georgette, 40 ans.

Schizophrénie hébéphréno-catatonique. Troisième hospitalisation en Avril 1962. Très ralentie, apragmatisme. Désintérêt total.

Essai de Diforène de 100 à 300 mg — Au bout de deux mois et demi, on obtient une activité assez réduite de la part de la malade qui reste cependant assez opposante au moindre effort.

Surveillance clinique et biologique : rien à signaler.

OBSERVATION N° 57 — M^{me} H... Lucienne, 58 ans

Psychose hallucinatoire chronique. Délire à thème mystique non systématisé — Peu d'activité, passe une partie de ses journées à lire des prières, ou reste étendue sur son lit — Essai de Diforène de 100 à 350 mg pendant plus de trois mois sans amélioration.

Surveillance clinique et biologique : aucune incidence particulière.

Schizophrénie de forme paranoïde évoluant depuis plus de 10 ans; lobotomie à RENNES en 1955, suivie d'une amélioration momentanée, puis thème délirant mégalomaniacque. L'hospitalisation actuelle date de juillet 1956, pour vive activité délirante avec automatisme mental intense — Très légèrement améliorée par périodes. Est restée en fait délirante, hallucinée et persécutée. Le Largactil, le Serpasil, l'Halopéridol, employés jusqu'à maintenant n'ayant pu que contenir son impulsivité, et n'ayant eu aucun effet sur son activité délirante et hallucinatoire — Cette activité délirante est extraordinairement débordante ; délire de grandeur, de transformation d'organes, de persécution, de prise de pensées, etc..., etc..., tout ceci avec une incohérence totale ; discordance, néologisme, automatisme mental. Aucune activité.

On stoppe le Phénergan, on diminue l'Halopéridol et le Largactil et l'on commence un traitement de Diforène à 150 mg. Au début de ce nouveau traitement, la malade présente une activité motrice plus importante qui consiste à chanter à forte voix en se promenant dans la salle de séjour ; puis elle est plus calme alors que l'on est arrivé à une dose de 300 mg de Diforène et que l'on a pu continuer à diminuer le Largactil et l'Halopéridol sans survenue d'impulsion ; mais elle garde la même activité délirante immensément riche — Après trois mois de traitement, on ne constate plus de nouvelle amélioration ; bien que l'on ait diminué les doses de neuroleptique, la malade est beaucoup plus calme, plus docile n'exprime plus spontanément son délire qui persiste cependant, aussi riche, aussi incohérent ; persistance de discordance, d'automatisme mental.

Surveillance clinique et biologique : rien à signaler.

Psychose hallucinatoire chronique, évoluant depuis une vingtaine d'années. A l'origine, délire de persécution, interprétations malveillantes, actes de vengeance. Evolution vers un délire hypocondriaque que l'on retrouve seul actuellement.

Essai de Diforène de 100 à 350 mg, sans le moindre

résultat. Retour à une dose de 200 mg par jour. Pas de modification après deux mois et demi à cette posologie.

Surveillance clinique et biologique : rien à signaler.

OBSERVATION N° 60 — M^{me} L... Marie, 63 ans.

Dépression hypocondriaque ; troisième hospitalisation — Malade anxieuse, gémissante ; sensation de tête vide ; analyse ses malaises ; sentiment d'incapacité ; anorexie ; sensation d'étouffement — Une première thérapeutique centrée sur Taractan et Niamide amène une amélioration telle que la sortie est prévue. La malade rechute le jour de son départ. On associe alors le Niamide à 250 mg et Diforène 100 mg en augmentant jusqu'à 350 mg.

On constate d'abord une amélioration avec disparition de l'anxiété et de l'hypocondrie, mais il s'installe peu à peu une indifférence qui fait que la malade ne désire plus sortir et se voit mener une vie ralentie à l'hôpital jusqu'à la fin de ses jours. Pensant pouvoir attribuer cette indifférence au Niamide, on le diminue progressivement et on le supprime, la malade ne recevant alors que 400 mg de Diforène par jour. Aucune amélioration avec Diforène seul, de même qu'associé à la Tylciprine.

Surveillance clinique et biologique : Normalisation des tests de floculation sous traitement de Diforène.

OBSERVATION N° 61 — M^{lle} P... Marie-Thérèse, 31 ans.

Accès dépressif sur un fond pithiatique. Impression d'étouffement. Idées d'infériorité, d'incapacité. Pas d'idée d'influence, ni d'hallucination. Essai de Diforène de 100 à 200 mg. Amélioration rapide de la thymie, avec disparition des conceptions hypocondriaques ; mais évolution du tableau psychiatrique qui se teinte de nuances schizoïdes de la personnalité .

La possibilité d'une évolution schizophrénique avait déjà été posée lors de la précédente hospitalisation. Cette éventualité nous fait abandonner le Diforène au profit de neuroleptiques.

Surveillance clinique et biologique : Pas d'incidence clinique ou biologique du Diforène.

OBSERVATION N° 62 — M^{me} S... Irène, 35 ans.

Hospitalisée en 1957 pour troubles du comportement chez une débile mentale — Depuis la disparition des excitations, ralentissement progressif, inactivité, indifférence.

Diforène de 100 à 300 mg — Reprise rapide d'une activité appréciable dans le service. Beaucoup plus vivante. Reste évidemment très débile.

Surveillance clinique et biologique : rien à signaler.

OBSERVATION N° 63 — M^{lle} R... Marie, 50 ans.

Psychose hallucinatoire chronique. Délire paraphrénique. Essai de Diforène de 100 à 300 mg ; survenue de périodes d'agressivité à cette dose. On descend la posologie à 200 mg par jour.

N'extériorise plus ses activités délirantes. Demande tous les jours inlassablement sa sortie.

Surveillance clinique et biologique : diminution de l'appétit, amaigrissement.

RÉSULTATS GLOBAUX et leur signification

Il est difficile de grouper dans un même tableau ou un même pourcentage, des résultats obtenus dans des symptomatologies psychiatriques non seulement différentes mais chez lesquelles les actions favorables recherchées étaient parfois totalement opposées. Il faudrait pouvoir chiffrer le malade et l'intérêt thérapeutique du produit, qui ne sont parfois que des nuances, que de simples changements d'orientation du comportement, des modifications à contours très flous. On aimerait juger de l'intérêt d'un produit, en modifier la posologie selon les résultats obtenus comme l'on juge de la diminution d'une hyperazotémie ou d'une hyperglycémie. Loin d'espérer la possibilité d'une réinsertion du malade dans son milieu d'origine pour couronner le succès d'une thérapeutique, une réinsertion dans un groupe d'ergothérapie, ou un retour à une activité même encore très réduite est bien souvent un résultat très appréciable, qui peut être la source d'une osmose très profitable, ou d'une reprise de contact progressive avec la réalité, bien que le malade reste, par ailleurs, très imprégné de son passé pathologique.

Apprécier les résultats globaux nécessite donc de rejeter l'effet obtenu en lui-même mais de ne considérer que les actions favorables bien qu'elles puissent parfois être contradictoires, et les effets positifs, entendant par là toute modification du comportement, de l'état mental du malade, dans un sens favorable.

Effets très favorables	Effets positifs	Effets nuls
47 %	13 %	40 %

Analyse des résultats selon la nosographie

Recherche du mode d'utilisation et de la posologie optimale

Ayant commencé cette expérimentation d'une façon non systématique, dans un cadre de malades bien déterminé, ne recherchant qu'une action précise et limitée, nous avons été amené par étapes successives, à chaque fois que nous apparaissait un effet, que nous n'avions pas recherché, à essayer de retrouver dans d'autres groupes nosographiques, l'action apparue et qui pouvait être souhaitable dans ces nouveaux cas, alors que nous pouvions la considérer comme indésirable chez les malades précédemment observés.

Il ne s'agit donc pas d'une étude systématique d'un produit dans les différents syndromes psychiatriques ou maladies mentales, mais dans quelques cadres nosographiques seulement, dans lesquels le produit pouvait sembler être intéressant selon les actions qui se manifestaient.

Des expérimentations récentes de Diforène à des posologies plus élevées que celles employées jusqu'alors, chez des enfants difficiles, inadaptés ou caractériels, avec des résultats très favorables, nous ont incités à rechercher cet effet chez des schizophrènes paranoïdes, malades dissociées, incohérentes, à comportement autistique important, en période d'activité délirante non systématisée et déréalisée, qui posaient des problèmes particuliers liés à leurs impulsions. Nous n'avons pas retrouvé chez ces schizophrènes l'action de camisole pharmacologique du Diforène que nous recherchions, par contre, il nous est apparu un effet favorable sur le caractère paranoïde de ces malades, et nous avons orienté nos prescriptions vers des schizophrènes chez lesquels dominait l'importance du délire, des hallucinations et des phénomènes d'automatisme mental — Cherchant d'autre part à dépasser les posologies habituellement employées, loin d'obtenir une diminution des manifestations psychomotrices, il s'est produit un effet de

réactivation qu'il nous semblait intéressant de chercher à retrouver chez les schizophrènes hébéphréno-catatonique chez lesquelles dominant : mutisme, négativisme, opposition ou stupeur. Nous avons également recherché cet effet réactivateur, psychotonique pourrait-on dire, chez des malades que nous avons groupées dans le cadre de démentes, débiles et séniles involuées qui sont assez disparates au point de vue nosographie, mais qui ont comme point commun l'agrammatisme, le mode de vie très ralenti, un contact très réduit, la « sédimentation asilaire ».

Dans une direction différente, l'action du Diforène sur le délire paranoïde du schizophrène, nous avons cherché à la retrouver sur les préoccupations hypocondriaques non fondées qui accompagnent fréquemment les épisodes dépressifs, puis sur les mélancolies délirantes.

Enfin, nous avons élargi notre expérimentation à l'activité délirante en général et dans ce but nous avons observé des malades que nous avons groupés sous le terme général de psychose hallucinatoire chronique, sans tenir compte du type ou de la construction du délire.

	Effets très favorables	Effets positifs	Effets nuls
Schizophrènes	40 %	30 %	30 %
Dépressions hypocondriaques	80 %	9 %	21 %
Mélancolies délirantes	63 %		37 %
Psychoses hallucinatoires chroniques	17 %	8 %	75 %
Psychoses d'involution	34 %	21 %	45 %

Résultats relatifs aux Schizophrenies

Nous avons séparé nos malades en deux groupes selon qu'il s'agissait de schizophrénie paranoïde ou de schizophrénie hébéphréno-catatonique. Non seulement les résultats obtenus sont sensiblement différents, mais surtout ne sont pas comparables globalement car un effet jugé défavorable dans un cas, sera considéré comme positif dans l'autre groupe. Les inconvénients des fortes doses de Diforène constatés dans certains cas de schizophrénies paranoïdes, nous ont amené, effectivement, à rechercher cet effet activateur voir même provoquant une agressivité, pour « secouer » ou provoquer une possibilité de contact avec certaines schizophrénies catatoniques.

SCHIZOPHRENIES PARANOÏDES

Dans la mesure où les réactions affectives au délire ou aux hallucinations nous l'ont permis, nous nous sommes efforcés d'essayer le Diforène seul après avoir diminué puis arrêté les précédentes thérapeutiques.

Ainsi, sur les 14 schizophrénies paranoïdes, 5 ont reçu du Diforène seul ; chez 4 autres malades, les neuroleptiques associés au départ ont été diminués puis supprimés assez rapidement pour considérer que l'action thérapeutique du nouveau produit était seule en cause. Sur ces 9 malades, le Diforène a apporté un changement très favorable dans 4 cas, une amélioration dans 3 cas, et n'a pas eu d'effet positif dans les 2 autres cas. Dans un cas non favorable nous avons noté une stimulation des facultés intellectuelles, particulièrement des facultés mnésiques. Nous retrouvons ici une action sur les facultés intellectuelles et notamment sur la mémoire, constatée par MURPHREE, PFEIFFER et BACKERMAN, lors d'une expérimentation du produit sur 35 sujets volontaires.

Sur 5 cas où nous avons associé le Diforène à des neuroleptiques, Halopéridol, Largactil, Témentil, Nozinan, Trilifan,

nous n'avons obtenu qu'un effet très favorable, et qu'une amélioration sensible.

Chez les malades qui avaient été nettement améliorés par le Diforène seul, nous avons essayé des associations avec l'Halopéridol, le Trilifan, le Neuleptil, le Largactil.

Dans deux cas sur trois, le Neuleptil-Diforène nous a paru favorable lorsque persistaient des manifestations caractérielles.

L'association du Trilifan n'a pas apporté d'amélioration supplémentaire lorsque nous voulions agir sur le comportement autistique ou sur le fond dissociatif.

Un des cas d'association du Diforène-Largactil, et un cas de Diforène + Halopéridol ont eu une action favorable pour niveler des manifestations impulsives.

Nous avons pu constater dans un cas une potentialisation des neuroleptiques et dans deux autres cas des neuroleptiques beaucoup mieux supportés qu'ils ne l'avaient été précédemment au point de vue troubles extra-paramidaux.

Une particularité, en ce qui concerne l'action thérapeutique en fonction de la posologie, nous est apparue d'une façon particulièrement nette dans les cas de schizophrénie paranoïdes.

Nous avons constaté en effet, presque dans tous les cas, qu'une amélioration obtenue avec des doses moyennes, aux environs de 250 mg, n'était plus retrouvée lors de doses supérieures à 300 mg, et qu'au contraire survenaient des aggravations avec impulsivité, augmentation des manifestations caractérielles, des activités délirantes ou des hallucinations. Dans la plupart des cas, on retrouvait l'amélioration précédente lorsque l'on revenait à une posologie moyenne.

Des quatre malades ayant été lobotomisées deux ont présenté une amélioration sensible, une autre une amélioration légère avec retour rapide à l'état antérieur.

En résumé dans les cas de schizophrénies paranoïdes, le Diforène nous semble agir favorablement beaucoup plus sur l'activité délirante et les hallucinations que sur les manifestations psycho-motrices. Il peut améliorer le contact avec le malade, le préparant à une psychothérapie ou à une activité ergothérapique.

SCHIZOPHRENIES HEBEPHRENO-CATATONIQUES

Chez trois malades le Diforène a été essayé seul, après arrêt de toute autre thérapeutique psychiatrique, et dans deux autres cas les neuroleptiques associés ont été diminués très rapidement en début d'essai du Diforène. Sur cinq malades, nous avons constaté deux améliorations, deux effets favorables, et un échec.

Trois malades ont reçu en même temps que le Diforène, des neuroleptiques qui n'ont été que diminués ou supprimés tardivement, mais qui étaient prescrit depuis longtemps et n'apportaient plus la moindre amélioration avant l'essai du Diforène.

Une de ces trois malades a été nettement améliorée, une autre a reçu un effet favorable et la troisième n'a présenté aucun changement.

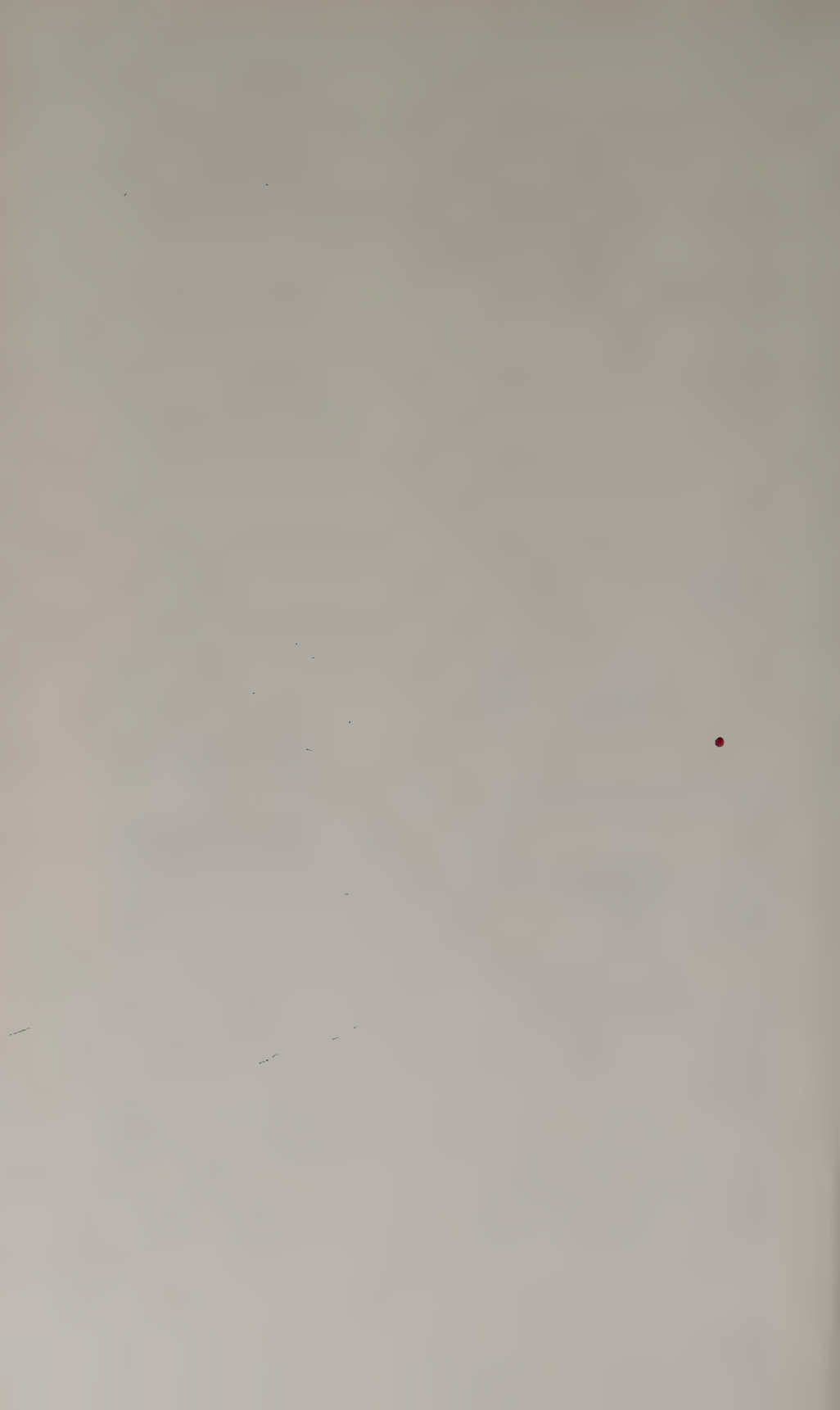
Une seule malade du groupe avait été lobotomisée ; aucune amélioration n'a été constatée chez elle.

Chez ces schizophrènes, nous n'avons pas constaté de différence notoire d'action selon la posologie, l'effet le plus souvent recherché étant d'ailleurs une activation de la malade ; l'impulsion ne pouvait donc être qu'une exagération indésirable de l'effet souhaité.

Il est arrivé de constater chez une malade l'apparition, avec de fortes posologies de Diforène, de nuances dépressives qui n'avaient pas été constatées chez elle auparavant.

Tableau des résultats relatifs aux Schizophrènes

	Effets très favorables	Effets positifs	Effets nuls
Schizophrènes	40 %	30 %	30 %
Schizophrénies paranoïdes	35 %	30 %	35 %
Schizophrénies hébéphréno- catatoniques	38 %	38 %	24 %
Schizophrènes lobotomisées	0	50 %	50 %



Résultats relatifs aux dépressions hypocondriaques

Dans cette catégorie de malades il a été beaucoup plus facile d'expérimenter le Diforène en dehors de toute autre thérapeutique neuroleptique ou thymoleptique : d'une part, la plupart de nos malades étaient des malades neufs, d'autres part, avec les quelques anciens, nous n'avions pas à craindre de manifestations psychomotrices lors de l'arrêt de la thérapeutique antérieurement prescrite.

Seule, une malade a reçu du Diforène en association à du Niamide, au départ, et encore celui-ci a-t-il été stoppé assez rapidement et le Diforène prescrit seul assez longtemps pour juger de son action isolément ; d'autre part une rechute s'était produite sous Niamide avant l'essai du Diforène.

Sur onze expérimentations dans ce cadre nosologique, nous avons obtenu six rémissions complètes dont quatre suivies de sortie ; dans les deux autres cas, on se heurte à des difficultés sociales ou familiales indépendantes de l'état mental des hospitalisées. Pour deux de ces rémissions, nous avons pu comparer les résultats à ceux obtenus lors d'hospitalisations antérieures plus longues et, pour l'une des malades, la rémission était plus solide puisque trois mois après la sortie nous ne l'avions pas revue, alors que lors des dernières rémissions son séjour dans le milieu familial ne dépassait plus trois semaines ou un mois.

Sans être considérés comme des rémissions, deux résultats ont été très favorables ; l'une de ces deux malades, âgée et ralentie ne pouvait retrouver un équilibre compatible avec une sortie, malgré la disparition de ses troubles dépressifs, l'autre malade, après une normalisation de la thymie avec disparition des préoccupations hypocondriaques, a présenté une évolution schizoïde de sa personnalité.

Enfin, on a pu constater un effet faiblement positif et deux effets nuls. Une association Diforène et Niamide puis Tylciprine ne présentait aucun avantage particulier.

L'action du Diforène, dans les dépressions à expression hypocondriaque, nous a semblé se situer davantage au niveau de l'élaboration des concepts hypocondriaques qu'au niveau de la thymie. Dans la plupart des cas, en effet, la disparition des préoccupations précédait l'atténuation du comportement dépressif. Est-ce à dire que l'on doit considérer, dans ces cas, les élaborations hypocondriaques comme appartenant à une hallucinose ou un état délirant ? Chez des sujets à équilibre thymique précaire, les constructions hypocondriaques seraient alors, à l'origine des troubles dépressifs, et les préoccupations ayant disparu, il s'en suivrait un retour à un équilibre thymique compatible avec les conditions de vie normale de la malade.

Il convient peut être de ne pas se leurrer devant le nombre de résultats favorables obtenus dans ces conditions, car bon nombre de dépressions hypocondriaques légères ont tendance à évoluer favorablement d'elle-même ou sous de nombreuses thérapeutiques banales. Malgré tout, nous avons constaté des améliorations très rapides avec disparition des préoccupations hypocondriaques plus précocement qu'on ne le constate habituellement avec les thymoleptiques tels qu'inhibiteurs de la M.A.O. sous lesquels la thymie s'améliore avant que les préoccupations hypocondriaques ne commencent à s'atténuer.

Résultats relatifs aux mélancolies délirantes

Des huit cas de mélancolies délirantes que nous avons pu observer sous traitement de Diforène, seules cinq malades ont reçu ce produit à l'exclusion de toute autre thérapeutique psychiatrique. Une malade recevait déjà du Niamide depuis plusieurs semaines sans amélioration. Les deux autres malades entraient dans le service et nous ne pensions pas pouvoir leur faire courir le risque d'un temps perdu par l'échec d'une thérapeutique dont nous n'avions pas une expérience suffisante et d'autre part, nous étions tentés d'associer le Diforène à un inhibiteur de la M.A.O. dont nous avons entrevu la possibilité de potentialisation réciproque, ou plus exactement de synergie favorable.

Des six cas où le Diforène a été employé seul, ou en supplément à une thérapeutique jusqu'alors inefficace, trois ont eu une évolution très favorable dont deux suivies de sortie, et trois effets nuls. Une des malades ayant connu une évolution très favorable, était traitée déjà par du Niamide sans amélioration notable et a connu une modification rapide de sa thymie dès que ses activités délirantes se sont estompées sous traitement de Diforène. Une autre amélioration obtenue avec le Diforène seul, mais où persistaient des réactions mélancoliques, a été nettement accentuée par l'adjonction de Niamide qui avait pourtant été précédemment prescrit avec un résultat très incomplet et qui, d'ailleurs, avait été mal supporté au point de vue tensionnel.

Lors de quatre échecs, il s'agissait de mélancolie avec délire très ancien incrusté profondément dans le vécu de la malade, structuré parfois sur des souvenirs morbides remontant à l'enfance. Les deux derniers cas, où le Diforène a été essayé dès le départ, en association avec un thymoanaleptique comme le Laroxyl ou un inhibiteur de la M.A.O. comme le Niamide, ont eu une évolution rapide et très favorable suivie de guérison et de sortie. Et nous avons pu constater, dans ces deux cas, la synergie très favorable du Diforène et d'un médi-

L'action du Diforène, dans les dépressions à expression hypocondriaque, nous a semblé se situer davantage au niveau de l'élaboration des concepts hypocondriaques qu'au niveau de la thymie. Dans la plupart des cas, en effet, la disparition des préoccupations précédait l'atténuation du comportement dépressif. Est-ce à dire que l'on doit considérer, dans ces cas, les élaborations hypocondriaques comme appartenant à une hallucinose ou un état délirant ? Chez des sujets à équilibre thymique précaire, les constructions hypocondriaques seraient alors, à l'origine des troubles dépressifs, et les préoccupations ayant disparu, il s'en suivrait un retour à un équilibre thymique compatible avec les conditions de vie normale de la malade.

Il convient peut être de ne pas se leurrer devant le nombre de résultats favorables obtenus dans ces conditions, car bon nombre de dépressions hypocondriaques légères ont tendance à évoluer favorablement d'elle-même ou sous de nombreuses thérapeutiques banales. Malgré tout, nous avons constaté des améliorations très rapides avec disparition des préoccupations hypocondriaques plus précocement qu'on ne le constate habituellement avec les thymoleptiques tels qu'inhibiteurs de la M.A.O. sous lesquels la thymie s'améliore avant que les préoccupations hypocondriaques ne commencent à s'atténuer.

Résultats relatifs aux mélancolies délirantes

Des huit cas de mélancolies délirantes que nous avons pu observer sous traitement de Diforène, seules cinq malades ont reçu ce produit à l'exclusion de toute autre thérapeutique psychiatrique. Une malade recevait déjà du Niamide depuis plusieurs semaines sans amélioration. Les deux autres malades entraient dans le service et nous ne pensions pas pouvoir leur faire courir le risque d'un temps perdu par l'échec d'une thérapeutique dont nous n'avions pas une expérience suffisante et d'autre part, nous étions tentés d'associer le Diforène à un inhibiteur de la M.A.O. dont nous avons entrevu la possibilité de potentialisation réciproque, ou plus exactement de synergie favorable.

Des six cas où le Diforène a été employé seul, ou en supplément à une thérapeutique jusqu'alors inefficace, trois ont eu une évolution très favorable dont deux suivies de sortie, et trois effets nuls. Une des malades ayant connu une évolution très favorable, était traitée déjà par du Niamide sans amélioration notable et a connu une modification rapide de sa thymie dès que ses activités délirantes se sont estompées sous traitement de Diforène. Une autre amélioration obtenue avec le Diforène seul, mais où persistaient des réactions mélancoliques, a été nettement accentuée par l'adjonction de Niamide qui avait pourtant été précédemment prescrit avec un résultat très incomplet et qui, d'ailleurs, avait été mal supporté au point de vue tensionnel.

Lors de quatre échecs, il s'agissait de mélancolie avec délire très ancien incrusté profondément dans le vécu de la malade, structuré parfois sur des souvenirs morbides remontant à l'enfance. Les deux derniers cas, où le Diforène a été essayé dès le départ, en association avec un thymoanaleptique comme le Laroxyl ou un inhibiteur de la M.A.O. comme le Niamide, ont eu une évolution rapide et très favorable suivie de guérison et de sortie. Et nous avons pu constater, dans ces deux cas, la synergie très favorable du Diforène et d'un médi-

cament agissant électivement sur la thymie, telle que nous avons déjà pu la pressentir chez les déprimées hypocondriaques. On constate en effet, dans ces cas une normalisation rapide et concomitante de la thymie et de l'activité délirante, alors que dans nombre d'autres cas nous avons pu voir l'amélioration de celle-là dépendant de la disparition de celle-ci.

Nous constatons ainsi globalement, quoique sur un nombre d'expérimentations malgré tout réduit, l'incidence heureuse du Diforène sur les syndrômes mélancoliques lorsqu'il s'y intrique une élaboration ou une interprétation délirante. Il semble cependant, que l'effet favorable serait obtenu plus facilement sur une activité délirante actuelle ou peu ancienne.

Résultats relatifs aux psychoses hallucinatoires chroniques

Les douze malades que nous avons groupées sous l'étiquette de psychose hallucinatoire chronique, sont pour la plupart hospitalisées depuis de nombreuses années pour délires, qu'ils soient paranoïaques ou paranoïdes, systématisés ou non, qui ont comme point commun principal d'avoir résisté à toutes les thérapeutiques précédentes.

Sur ces douze cas nous n'avons obtenu que deux améliorations appréciables et un effet positif, en ce sens que la malade n'extériorisait plus son délire. Les deux résultats favorables ont eu lieu en décours de bouffée délirante récente. Les neuf délires anciens, que l'on peut considérer beaucoup plus comme incrustés dans le potentiel mnésique de la malade et qu'elle extériorise constamment, que comme le résultat d'une élaboration délirante réelle, n'ont bougé en aucune façon sous le nouveau traitement.

Résultats relatifs aux démentes, débiles et séniles involuées

Dans cette catégorie de malades que nous avons groupées très artificiellement tenant compte surtout de leur mode de vie très ralentie, de leur activité nulle, de leur contact extrêmement réduit avec le monde extérieur, de leur comportement replié dans un coin de pavillon de chroniques, nous avons recherché dans l'emploi du Diforène une action de réactivation que nous avons rencontrée, en employant de fortes posologies, chez des schizophrènes, alors que nous ne la recherchions pas. Nous n'avons pas cherché à élever le niveau d'une débile, à supprimer les hallucinations délirantes d'une psychose hallucinatoire chronique, ou à agir sur le fond dissociatif d'une schizophrénie ancienne, et nous n'avons estimé comme effet positif qu'une action favorable sur le comportement pragmatique.

Dans cet esprit, sur neuf malades observées, trois ont tiré de la nouvelle thérapeutique une action très favorable et deux un effet positif.

Il n'apparaît pas de parallélisme entre le résultat obtenu et la posologie employée ou l'âge des malades. On peut noter, tout au plus, que les cas favorables se trouvent parmi les débiles mentales ou les psychoses d'involution vraies, et que les échecs constatés concernent des délirantes, ou mélancoliques ou schizophrènes très anciennes.

Éléments dominants de l'action thérapeutique

A la fin de cette analyse des résultats obtenus dans l'expérimentation du Diforène, nous voudrions mettre en évidence les notions qui nous ont semblé essentielles concernant les possibilités particulières de ce médicament.

Trois notions sont importantes :

- « Inhibitions » des activités délirantes.
- « Réactivation » dans les processus d'involution.
- « Synergie » avec les thymoleptiques.

Le rôle inhibiteur nous est apparu comme étant primordial dans les constructions délirantes actuelles ou récentes, quelques soient le type et le thème du délire ; cette action est considérablement diminuée lorsqu'il ne s'agit plus d'un mode d'existence oniroïde du malade, mais d'un potentiel mnésique qui conditionne son comportement. Nous avons cru pouvoir rapprocher de ce rôle d'inhibition de l'état délirant, l'action du produit sur les préoccupations hypocondriaques des déprimés.

Compte tenu de l'action de l'acétylcholine au niveau de la substance réticulée qui tient sous sa dépendance le niveau de la vigilance corticale et provoque le réveil, il nous semble intéressant de rapprocher cette action du Diforène sur l'activité délirante, des conceptions de MAYER-GROSS qui considère les psychoses délirantes comme étant l'expression positive d'une destructuration de la conscience.

Cet auteur a en effet, décrit une « conscience oniroïde », c'est-à-dire une conscience « crépusculaire », à la fois imaginative et hallucinante, qui emprunte au rêve les lois de sa pensée symbolique et scénique et à la crépuscularisation et au rétrécissement de l'activité de la conscience, son trouble plus ou moins accusé. C'est de ce trouble que le vécu délirant tire ses caractères d'étrangeté insolite et d'expérience fabuleuse.

Nous pensons voir dans le réveil de la vigilance corticale vis-à-vis de cet état oniroïde, que peut provoquer le Diforène par l'intermédiaire du système réticulé activateur ascendant, le mécanisme d'action du produit dans les activités délirantes qui seraient la manifestation positive de cette conscience oniroïde.

Le rôle activateur du Diforène, bien que n'étant pas une propriété essentielle du produit mais l'exagération d'un effet secondaire constaté dans d'autres cas lors d'utilisation de posologies élevées, constitue néanmoins une action intéressante chez des malades inertes, à comportement pragmatique nul, qui sont secouées de leur torpeur et plus réceptives à une exploration clinique, à une psychothérapie de soutien, ou à une ambiance d'ergothérapie.

L'action de synergie est l'expression d'une association qui nous a semblé particulièrement heureuse, avec les thymoleptiques et surtout les inhibiteurs de la M.A.O. Les deux produits conjuguent leurs actions pour juguler les activités délirantes et normaliser les réactions thymiques qui les entourent.

En marge de ces trois notions essentielles, une secondaire peut être signalée : c'est le rôle potentialisateur des neuroleptiques qui se sont révélés plus efficaces dans certaines observations, ou mieux supportés en ce qui concerne les troubles extrapyramidaux, dans d'autres cas.

Tolérance et effets secondaires du Diforène

Ainsi que le laisse espérer l'aspect « physiologique » de la constitution et de l'action du produit, le Diforène présente une inocuité presque absolue à laquelle ne nous ont pas habitués les neuroleptiques ou les thymoleptiques, et très peu d'effets secondaires. Pendant l'administration du Diforène seul durant plusieurs mois le plus souvent, et parfois à des posologies voisines de 500 mg par jour, nous n'avons pas eu l'occasion de constater de modifications dans un sens défavorable et, à plus forte raison, de perturbation dans les principales constantes biologiques. Au contraire, lorsque certaines constantes biologiques se trouvaient perturbées à la fin d'un long traitement par neuroleptiques ou inhibiteurs de la M.A.O. avant l'essai du Diforène, les constantes perturbées se normalisaient le plus souvent pendant l'administration de celui-ci. Ainsi, des formules leucocytaires perturbées avec leucopénie et, en particulier neutropénie avec parfois inversion de la formule, après de longs traitements par neuroleptiques, se normalisaient sous Diforène. De même des tests de floculation perturbés après des traitements assez longs par Niamide à forte dose, sont revenus à des valeurs normales ainsi que les rapports d'estérification ou de Sérine/Globuline.

Peut-être faut-il voir là une action de protection de la cellule hépatique par transformation du Diforène en Choline qui est le stade intermédiaire de méthylation du produit vers l'acéthyl-choline.

Nous n'avons constaté qu'une seule fois des troubles tensionnels, suffisamment importants pour nous empêcher de monter la posologie au-dessus de 200 mg.

Comme effets secondaires, des troubles du sommeil et de l'appétit ont été observés assez fréquemment. Les troubles du sommeil sont facilement compensés par hypnotiques banaux ; d'ailleurs ils ne sont pas ressentis d'une façon désagréable par le malade qui éprouve surtout un besoin de sommeil

moindre et ne souffre pas de voir ses heures de sommeil diminuées.

Les troubles de l'appétit ont été également très souvent remarqués, se traduisant parfois par un amaigrissement important. Nous ne les avons pas toujours considérés comme des inconvénients chez des malades devenues boulimiques après des mois et parfois même des années de traitement d'entretien par le Largactil.

Par son inocuité vis-à-vis de l'organisme, le Diforène pourrait parfois avec profit faire le relais de thérapeutiques d'entretien par neuroleptique, même s'il n'apporte pas d'amélioration supplémentaire.

CONCLUSIONS

En conclusion de cette étude centrée sur l'utilisation en milieu hospitalier psychiatrique, d'un précurseur de l'acétylcholine, le para-acéthylaminobenzoate de diméthylaminoéthanol (n.d. Diforène), sur 63 malades femmes appartenant à différents groupes symptomatiques, en essayant souvent des posologies relativement élevées, nous pouvons retenir les points suivants :

I — L'intérêt majeur du Diforène nous a paru se trouver dans le traitement des activités délirantes actuelles, que le délire soit systématisé ou infra-logique, et dans les dépressions à thèmes hypocondriaques où le produit trouverait même une indication privilégiée.

II — Cet intérêt est considérablement diminué dans les délires chroniques lorsque le vécu délirant appartient davantage au potentiel mnésique qu'à la conscience oniroïde du malade.

III — Chez les malades involuées qu'elles soient séniles, débiles ou démentes, le para-acéthylaminobenzoate de diméthylaminoéthanol à doses élevées, déclenche une réactivation favorable pouvant servir de point de départ à une ergothérapie.

IV — Ce rôle activateur est retrouvé chez les schizophrènes hébéphréno-catatoniques alors qu'à des doses aussi élevées, on assiste à des réveils ou des recrudescences des impulsions, de l'agitation psychomotrice chez les schizophrènes paranoïdes pour lesquels il est généralement préférable de s'en tenir à des posologies moyennes.

V — Enfin, il ressort de cette étude une tolérance parfaite du produit, même à des posologies élevées ; il se produit d'ailleurs assez souvent, pendant son emploi, des normalisations de formule sanguine et de tests hépatiques qui pouvaient être perturbés à la suite de traitement par neuroleptiques ou inhibiteurs de la M.A.O.

BIBLIOGRAPHIE

PHARMACOLOGIE

- BLACKMORE (W.P.) — Effect of 2-Dimethylaminœthanol on Renal Hemodynamics. *Proc. Sty. Exp. Biol. Med.* **1958.** 98. 1-3.
- BREMER F. et TERZUOLO C. — Nouvelles recherches sur le processus physiologique du réveil. *Arch. int. Physiol.* **1952.** 61, 86.
- BREMER F. et TERZUOLO C. — Contribution à l'étude des mécanismes du maintien de l'activité vigile du cerveau. Interaction de la formation réticulée et de l'écorce cérébrale dans le processus du réveil. *Arch. int. Physiol.* **1954.** 12, 157.
- BRODAL A. — The reticular formation of the brain stem. *Anatomical aspects and functional correlations.* Edinburgh, Oliver and Boyd, **1957.** 84 p.
- BRODIE B.B. et SHORE P.A. — Agents neuro-humoraux centraux — In HOAGLAND M., « *Hormones, fonctionnement cérébral et comportement* » Acad. Press, édit., New-York, **1957.** 161, 180.
- BROWN (B.B.) CRONHEIM (G.) GOURZIS (J.T.) Cardiovascular responses to 2-diméthylaminœthanol. — *J. Pharm. Exp. Théor.* **1958.** 122. 8 A.
- DELL P. et BONVALLET M. — Contrôle direct et réflexe de l'activité du système réticulé activateur ascendant du tronc cérébral par l'oxygène et le gaz carbonique du sang. *C.R. Soc. Biol.*, **1954.** 148, 855.

- FELDBERG N — Acétyl-choline — In RICHTERD., « *Métabolisme du système nerveux* » Pergamon édit, Londres, **1957.** 493, 510.
- FIAMBERTI M.A. — Utilisation de l'écétyl-choline au cours du syndrome schizophrénique. Interprétation pathogénique de la dissociation mentale et son application thérapeutique. *Riv. Pat, néro-ment.*, **1946.** 66, 1-454.
- GOURZIS (J.T.) TOEKES (I.M.) Acute and chronic toxicity of 2-diméthylaminœthanol. *J. Pharm. Exp. Ther.* **1958.** 122. 27 A.
- GROTH (D.P.) BAIN (J.A.) PFEIFFER (C.G.) — The comparative distribution of C 14 — Labeled 2-Dimethylaminœthanol an choline in the mouse — *J. Pharm. Exp. Ther.* **1958.** 124. 290.
- HERNANDEZ-PEON et HAGBARTH K.E. — Intéraction between afferent an cortically induced reticular responses. *T. Neurophysiol.*, **1955.** 18, 44.
- HIMWICH (H.E.) — Psychopharmacologie drugs — *Science* **1958.** 127. 59.
- KIPLINGER (G.D.) SWAIN (H.H.) BRODY (T.M.) — The action of 2-Dimethylaminœthanol on the isolated heart. — *J. Pharm. Ewp. Ther.* **1958.** 122. 37 A.
- KOELLE (G.B.) STEINER (E.C.) — The cerebral distributions of a tertiary and a quaternary anticholinesterase agent following intravenous and intraventricular injection. *J. Pharm. Exp. Ther.* **1956.** 118. 420.
- KOREY (S.R.) BRAGANZA (B. de) NACHMANSOHN (K.) — Choline acetylase. — V. Estérifications and transacetylations. — *J. BIOL. Chem.* **1951.** 189. 705.
- MAYER (S.E.) BAIN (J.A.) — Localization of hematœncephalic barrier with fluorescent quaternary acridones. — *J. Pharm. Exp. Ther.* **1956.** 118. 17.

- MINZ B. — Le rôle de l'élément cholinergique dans la physiologie et la physiopathologie du système nerveux central. — *Biologie méd.*, **1955**. 44, 405, 610, 640.
- MORUZZI B. et MAGOUN H. N. — Brain stem reticular formation and activation of the E.E.G. *Neurophysiol.* **1949**. 1, 455.
- STARZL T.E., TAYLOR C.W. et MAGOUN H.W. — Collateral afferent excitation of the reticular formation of the brain stem. *J. Neurophysiol.*, **1951**. 14, 479.

CLINIQUE

- BARSA (J.A) SAUNDERS (J.C.) — Deanol (Deaner) in the treatment of schizophrenia — *Am. Journal Psych.* **1959**. 116 (3) 255.
- BORENSTEIM (P.) DABBAH (M.) — Le CY 37 ou P-acétamido-benzoate de 2-Diméthylaminoéthanol précurseur probable de l'acétyl-choline en thérapeutique psychiatrique. Résultats cliniques et électro-encéphalographiques. — *Gaz. Méd.* **1961**. 2221.
- CAMPBELL (J.D.) Manic-depressive disease in children. *J.A.M.A.* **1955**. 158. (3). 154.
- FIELDS (E.M.) The affects of Deanol in Children with organic and functional behavior disorders. — *N.Y. State J. Méd.* **1961**. 61. (6) 901.
- FULCHER (J.H.) Gallagher (W.J.) PFEIFFER (C.G.) — Comparative lucid intervals after omobarbital. CO 2, and arecoline in the chronic schizophrenia. — *A.M.A. Arch. Neur. of Psych.* **1957**. 78. (4). 392.
- GELLER (S.J.) — Comparison of a tranquilizer and a psychic enegizer. — *Amer. Med. Ass.* **1960**. 174. 481.

- GROTH (D.P.) BAIN (J.A.) PFEIFFER (C.G.) — *J. Pharm. Exp. Ther.* **1958.** 122. 28 A.
- LEMERE (F.) LASATER (J.H.) Deanol « Deaner » : a new cerebral stimulant for the treatment of neurasthenia and mild depression : a preliminary report. — *Amer. J. Psychiat.* **1958.** 114. 655.
- MEBANE (J.C.) — Use of Deanol with disturbed juvenile offenders. — *Diseases Nervous System.* **1960.** XX1.
- MELLER (R.L.) — Treatment of mild depression with Deanol para-acetaminobenzoate. — *J. Lancet* **1959.** 79. 25.
- MORIARTY (J.D.) MEBANE (J.C.) — Clinical use of Deanol (Deaner) : new type of psychotropic drug. — *Am. J. Psychiat.* **1959.** 115. 941.
- OETTINGER (L.) The use of Deanol in the treatment of disorders of behavior in children. — *J. Pediatrics.* **1958.** Saint-Louis. 52. (6). 671. 675.
- PALMER (E.A.) WRIGHT (C.A.) Some experiences with use of Deaner in retarded children. *Ninth. Ann. Mett. Nat. Ass. Retarded Children Oct.* **1958.**
- PENNINGTON (V.M.) — Clinical results with the use of Deanol in schizophrenia. — *Am. J. Psychiat.* **1959.** 116 165.
- PFEIFFER (C.C.) JEENEY (E.H.) — Inhibition of the conditioned response and the counteraction of schizophrenia by muscarinic stimulation of the brain. — *Ann. N.Y. Acad. Sc.* **1957.** 66. 753.
- PFEIFFER (C.C.) JEENEY (E.H.) GALLAGHER (W) and coll. Stimulant effect of 2-Dimethylaminoethanol. Possible precursor of brain Acetylcholine. 6 *Science* **1957.** 126 610.

- PFEIFFER (C.C.) MURPHREE (H.B.) — Stimulant effect of 2-Dimethylaminoethanol in human subjects. — *J. Pharm. Exper. Therap.* **1958.** 122. 60 A 61 A.
- SCHORER (C.E.) LOWINGER (P.) — Deanol : a clinical trial. — *Disease Nerv. System.* **1959.** Art. 20.267.
- SETTEL (E.) — Stimulant therapy with Deanol in depression, migraine and tension headaches. — *J. Am. Geriatr. Soc.* **1959.** 7. 877.
- TOBIAS (M) — The disturbed child. A concept. Usefulness of Deanol in management *Am. Pract. Dig. Treatment.* **1959.** 10. (10). 1759.
- TOLL (N) — Deaner : adjunct for treatment of schizoid and schizophrenic patients. *Am. J. Patients* **1958.** 115. 366.
- WATTS (C.A.H.) — The mild endogenous depression. *Brit Med. Journal* **1957.** 3. (5009). 4.
- WATTS (C.A.H.) — The evidence and prognosis of endogenous depression. *Brit. Med. Journal* **1956.** (3). 4980. 1392.
- YOUNG (Z.D.) — Deaner : a new stimulant for office practice. *Clin. Med.* **1959.** VI. 1801.

Table des Matières

	Pages
INTRODUCTION	19
CONSTITUTION CHIMIQUE — ETUDE PHARMACOLOGIQUE ET NEUROPHYSIOLOGIQUE ..	21
ETUDE DE LA TOXICITE	25
ETUDE CLINIQUE	27
Les observations	29
Résultats globaux et leur signification	65
Analyse des résultats selon la Nosographie. Recherche du mode d'utilisation et de la posologie optimale	67
Résultats relatifs aux Schizophrenies	69
Résultats relatifs aux dépressions hypochondriaques	73
Résultats relatifs aux mélancolies délirantes.	75
Résultats relatifs aux psychoses hallucinatoires chroniques	77
Résultats relatifs aux démentes, débiles et séniles involuées	79
ELEMENTS DOMINANTS DE L'ACTION THERAPEUTIQUE	81
TOLERANCE ET EFFETS SECONDAIRES	83
CONCLUSIONS	85
BIBLIOGRAPHIE	87

Vu, le Président de Thèse,

J. TUSQUES.

Vu le Doyen de la
Faculté de Médecine et de Pharmacie
de NANTES,

M. Y. BOQUIEN.

Vu et permis d'imprimer.
Le Recteur de l'Académie,

M. SCHMITT.

IMPRIMERIE YONNAISE
LA ROCHE-SUR-YON

